

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

340
N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

VINCENT Jean, Armand

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Mars 1935, à Paris (15^e)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

ESSAI DE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES FONCTIONNELS CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES GRAVES PAR LES ANTITHYRÔIDIENS DE SYNTHÈSE

Président : Mr Et BERNARD, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e

1963



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

VINCENT Jean, Armand

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Mars 1935, à Paris (15^e)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI DE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES FONCTIONNELS CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES GRAVES PAR LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE

Président : Mr Et. BERNARD, Professeur



DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-OUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE
2me ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

mm.

chirurgie (Lariboisière).....	N...
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	(BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	(BARGETON (D.)
Physique médicale.....	(DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	(DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	DESGREZ (H.)
Thérapeutique.....	N...
	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive.....	DEPARIS (M.)
Parasitologie.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
Pharmacologie.....	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.....	PARROT (J.)
Physique médicale.....	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
chirurgicales... (Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-	
vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-	
pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants	
(Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	
(Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)

mm.

Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie théra-		
peutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique		
(Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète		
sucré et des maladies de la nutri-		
tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
	(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique		
(Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique		
(Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puéricul-		
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale		
(Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie		
(Laënnec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infan-		
tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et		
sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale		
(Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)	
Séméiologie médicale	DOMART (A.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première		
enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	

b)- Professeurs à titre personnel :

Médecine.....^{MM.}
 (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

^{MM.}
 Anatomie.....
 (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (BUSSER (F.)
 Anatomie pathologique.....
 (CHOMETTE (G.)
 (GUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie.....
 (KERN (E.)
 (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.)
 (CHRISTOL (D.)
 Bactériologie.....
 (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.)
 (M. conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale.....
 (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports..... PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie.....
 (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie.....	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie.....	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie.....	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.)
Hygiène.....	(CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.) (BASTIN (R.)
Maladies infectieuses.....	(DUPONT (V.) (DEROBERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.)
Médecine légale.....	(GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGÉAT (P.)
Obstétrique.....	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.) (MEARY (R.)
Ophtalmologie.....	(POSTEL (M.) (RAMADIER (J.) (DEBAIN (J.)
Orthopédie.....	(PIALOUX (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	

mm.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale ...	(HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)

mm.

Pathologie médicale.....	(COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.-P.) (FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.) (MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.) (LECHAT (P.) (BARRES (G.) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD, M. conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.) (CHANTEUR (J.) (GOUGEROT (L.), M. conf., (Pr. s. ch.
Physique médicale	(GREMY (F.), M. conf. (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-Cl.) (TUBIANA (M.), M. conf. (KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie.....	(MEYER (A.) (RENAULT (P.)

mm.

Psychiatrie	PICHOT (P.) (DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) (CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.),
Stomatologie	(M. conf. agr. (GRELLET (M.) (CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

mm.

Anatomie	DEBEYRE (J.) (ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale	(AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.) (GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	(MAYER (M.) (DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

le Docteur Armand VINCENT

Médecin Consultant aux Eaux d'Aix-les-Bains,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Etienne BERNARD

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux et
reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Lucien ISRAËL

Professeur Agrégé

Qui nous a inspiré ce
travail et a bien voulu
nous conseiller pendant
son déroulement.

En témoignage de notre
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Bernard GAMAIN

& A SES COLLABORATEURS

DU LABORATOIRE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE

Nos remerciements pour
l'aide qu'ils nous ont
apportée.

A MES CAMARADES D' EXTERNAT

ET TOUS MES AMIS

ESSAI DE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES FONCTIONNELS

CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES GRAVES

PAR LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE



INTRODUCTION

La thyroïdectomie était déjà, depuis de nombreuses années, le traitement électif des cardiopathies basedowiennes, lorsque, en 1934, BLUMGART (4) l'utilisa pour la première fois chez des sujets normo-thyroïdiens, comme thérapeutique de dernier recours de l'angine de poitrine grave et de l'insuffisance cardiaque. Devant les résultats encourageants obtenus, cette méthode fut reprise par d'autres auteurs et, actuellement, de nombreuses publications lui ont été consacrées, tant aux Etats-Unis que dans d'autres pays, en France notamment (BLUMGART (5-6), GONIN (17-19), WAITZKIN (37), SNIEHOTTA (35), RUSKIN (34), ROGERS (33)). Elle repose essentiellement sur la diminution du débit cardiaque, obtenue par l'hypothyroïdie et qui permet d'adapter les besoins de l'organisme aux possibilités réduites du coeur.

Il y a quelques années, la même idée fut appliquée à un problème analogue, celui de l'insuffisance respiratoire chronique. Plus que la diminution du débit cardiaque, c'était la réduction de la consommation d'oxygène qui était recherchée dans ce cas. Cet abaissement du métabolisme de base était, en quelque sorte, une exagération artificielle du repos que l'on impose à ces malades, et, comme lui, ne visait qu'à améliorer les symptômes fonctionnels, les lésions organiques ne pouvant évidemment être modifiées. C'est en 1954 que les premiers résultats furent publiés aux Etats-Unis par BERCU et MANDELL (1), bientôt suivis par d'autres auteurs. Néanmoins, le nombre de cas traités et publiés reste encore très réduit actuellement (60 cas environ).

o
o o

Chez les insuffisants respiratoires chroniques graves, pour qui le repos physique est un des éléments essentiels du traitement, il était tentant de penser qu'une diminution de leur activité basale puisse améliorer leur état et, dans les cas les plus favorables, augmenter leur tolérance à l'effort. Cette idée s'appuyait, en outre, sur certains faits expérimentaux ayant trait aux facteurs de résistance de l'organisme à l'anoxie.

La consommation d'oxygène d'un organisme dans les conditions basales strictes est une valeur précise, au-dessous de laquelle on ne peut descendre sans créer des lésions plus ou moins importantes, plus ou moins réversibles selon les tissus. C'est un des reflets de l'activité cellulaire, et de nombreuses études ont montré qu'il n'existait pas d'adaptation en fonction des possibilités d'approvisionnement en oxygène. La mesure de la consommation basale d'oxygène, chez des sujets normaux respirant un air appauvri en O₂, l'a montrée inchangée, parfois même augmentée du fait de l'accroissement du travail ventilatoire compensateur. Des constatations identiques ont été faites en étudiant des fragments de tissu isolés. Il existe cependant une exception à cette règle : dans l'anoxie, cas des cardiopathies congénitales cyanogènes, la consommation basale d'oxygène est diminuée.

Les seuls facteurs d'augmentation de la résistance à l'anoxie sont ceux qui abaissent ce besoin basal d'oxygène ; ce sont essentiellement l'hypothermie et l'hypothyroïdie, agissant toutes deux au niveau cellulaire en ralentissant les réactions biochimiques. Ces deux facteurs semblent d'ailleurs liés dans certains cas : il existe, au cours des anoxies aiguës, des troubles de la thermorégulation avec baisse de la température centrale qui, dans une certaine mesure, peuvent contribuer à augmenter la résistance à l'anoxie. (KOTTKE (23) ; BLOOD (2-3) ; HALL (20) ; PHILLIPS (30) ; QUINBY (31)). Ces modi-

fications thermiques seraient d'ailleurs dues à une diminution de l'activité thyroïdienne (VAN MIDDLESWORTH (36)), certains auteurs ayant soupçonné l'hypoxie d'entraver la transformation de la di-iodo-tyronine en thyroxine.

Mais, si ces données rapidement énumérées pouvaient faire espérer une amélioration des symptômes fonctionnels, encore fallait-il que l'hypothyroïdie ne s'accompagne pas par elle-même de modifications physiologiques, en particulier cardio-vasculaires, respiratoires ou psychiques, telles qu'elles annulent les avantages obtenus par ailleurs.

Les conséquences respiratoires des hypothyroïdies ont été assez peu étudiées ; nous n'avons trouvé que deux publications ayant traité directement à cette question (LIBERMAN (24); ELLISON (13)) et portant d'ailleurs sur un nombre réduit de cas, respectivement 7 et 5. D'une façon générale, les modifications ventilatoires sont assez peu importantes : la ventilation pulmonaire minute est légèrement abaissée, par diminution soit de la fréquence respiratoire, soit, plus rarement, du volume courant. Dans tous les cas, la diminution de la consommation minute d'oxygène est beaucoup plus importante que la diminution de la ventilation, ce qui a pour conséquence une augmentation constante de l'Equivalent Respiratoire. Au cours de l'épreuve d'effort, ce même Equivalent s'abaisse, témoignant d'un accroissement plus rapide de la consommation d'oxygène que de la ventilation, et d'un meilleur rendement ventilatoire (ELLISON (13)).

Les gaz alvéolaires et sanguins n'ont été étudiés que par ELLISON (13). Les pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique alvéolaire sont normales au cours de l'hypothyroïdie ; par contre, l'auteur a constaté, en dehors de toute anomalie pulmonaire, une légère désaturation du sang artériel de l'ordre de 10 mm. de Hg, désaturation non modifiée par l'épreuve d'effort. La pression de gaz carbonique dans le sang artériel était normale.

Il semble donc que l'hypothyroïdie ait peu

d'action directe sur la ventilation et que les modifications observées soient dues aux mécanismes habituels de régulation plutôt qu'à une action directe sur le centre respiratoire.

On pouvait craindre que le principal obstacle à l'utilisation thérapeutique de l'hypothyroïdie soit les troubles psychiques. Les variations individuelles sont, dans ce domaine, très importantes. L'expérience a montré que, dans la plupart des cas, les troubles intellectuels ne devenaient franchement gênants que lorsque le métabolisme de base était abaissé de plus de 25 % (BLUMGART (7) ; GILLIGAN (16)); or, à ce niveau, l'amélioration des malades de BLUMGART était déjà nette. La marge entre le moment où l'hypothyroïdie peut être utile et celui où elle devient gênante paraît donc suffisamment large.

o
o o

Ainsi, devant l'hypoxie irréversible due à des lésions pulmonaires définitives, il semble que le seul geste théoriquement utile soit de diminuer les besoins périphériques d'oxygène. Cette idée a-t-elle une valeur pratique ? C'est ce que pensent BERCU (1), HURST (22), ELLISON (14), et MORNEX (27), qui ont rapporté une soixantaine de cas d'insuffisants respiratoires graves traités par l'iode radio-actif. Nous avons nous-même tenté de vérifier cette hypothèse dans le cadre d'un protocole un peu différent, en essayant de créer une hypothyroïdie transitoire par les antithyroïdiens de synthèse. Nous pensions pouvoir ainsi tester la sensibilité du malade à ce traitement, nous réservant, en cas de résultat favorable, d'utiliser l'iode radio-actif par la suite. Par ailleurs, cette hypothyroïdie limitée dans le temps pouvait être utilisée pour traiter une aggravation passagère de l'état respiratoire.

PROTCOLE D ' INVESTIGATION

Notre travail a été fait dans le service de Monsieur le Professeur Etienne BERNARD, à l'Hôpital Laënnec. Les six malades que nous avons traités étaient de grands insuffisants respiratoires (amputation de 50 à 70 % de la capacité fonctionnelle), hospitalisés au cours d'une aggravation de leur état qui, chez quatre d'entre eux, était suffisamment précaire pour qu'ils soient placés dès leur arrivée dans le Centre de Réanimation Respiratoire du service. Tous avaient déjà fait plusieurs séjours hospitaliers et suivi de nombreux traitements. Le présent travail porte sur cinq cas, le sixième étant décédé au bout de quelques jours, au cours d'une poussée aiguë d'insuffisance respiratoire.

Avant de commencer l'administration des anti-thyroïdiens, nous avons essayé d'éliminer les facteurs aggravant transitoirement l'insuffisance respiratoire. Pour cette raison, nous avons d'abord traité les poussées infectieuses et bronchorrhéiques et tenté de corriger les éventuels troubles cardiaques de façon à ramener le malade à un état stable. Nous utilisions habituellement des antibiotiques (Tétracycline-Oléandomycine ou Propiocrine), des anti-inflammatoires (Corticoïdes ou Alpha-chymotrypsine), des broncho-dilatateurs, des fluidifiants de l'expectoration (Trypsine en aérosol) et une oxygénothérapie discontinuée par sonde nasale. Dans les cas particulièrement graves, l'oxygénothérapie fut faite à l'aide d'appareil à pression positive intermittente type BIRD, et les malades reçurent de l'Acétazolamide et des tonicardiaques.

L'évolution fut jugée sur les signes cliniques (dyspnée, cyanose), sur l'auscultation pulmonaire, la température, la courbe, l'aspect et l'examen bactériologique des crachats, la formule sanguine, la vitesse de sédimentation et l'examen radiologique du thorax. Lorsque les poussées infectieuses furent jugulées et que nous pensions avoir ramené le malade à son état respiratoire "de base", nous réduisions le traitement sans toutefois l'arrêter complètement, en conservant généralement un antibiotique, broncho-dilatateur et tonicardiaque, de façon à éviter une aggravation et à maintenir stable l'état du sujet. Le bilan respiratoire initial ne fut fait qu'à ce moment et ce traitement fut continué pendant toute la durée de l'administration des antithyroïdiens.

CREATION DE L'HYPOTHYROIDIE

Choix, Posologie, Incidents et Accidents. des antithyroïdiens

Pour des raisons que nous avons évoquées dans l'introduction et que nous développerons plus loin, nous avons décidé d'employer les antithyroïdiens de synthèse, de préférence à l'iode radio-actif, pour obtenir l'hypothyroïdie.

De très nombreuses substances capables d'entraver le fonctionnement de la thyroïde furent découvertes ou synthétisées, depuis les premiers travaux de CHESNEY en 1928. Actuellement, deux groupes de corps répondent à la définition stricte d'antithyroïdiens de synthèse : "Corps capables d'entraver le processus enzymatique qui préside à l'utilisation de l'iode pour la synthèse thyroxinienne, quelle que soit la quantité d'iode présente, et qui n'ont par ailleurs aucun effet antagoniste vis-à-vis de la thyroxine ou de la thyrotrophine". (PERRAULT (28)). Ce sont :

- le thio-uracile et ses dérivés : propyl,

benzyl ou méthyl thio-uracile ;

- le mercaptan et ses dérivés : 2 mercapto-thiazoline, 2 carbetoxy thio I méthyl glyoxaline, 2 méthyl 2 mercapto imidazol.

Ils agissent en bloquant la formation de thyroxine à partir des dérivés iodés tyrosiniques, c'est-à-dire aux derniers stades de la synthèse hormonale dont nous rappelons ici schématiquement les différentes étapes (PERRAULT (29)) :

- Captation des iodures sanguins par la thyroïde ;

- Oxydation des iodures en iode métalloïdique, faisant intervenir divers enzymes (cytochrome, oxydases) ;

- Incorporation dans la thyroglobuline, substrat protidique, et mise en réserve sous forme colloïde ;

- Synthèse de l'hormone thyroïdienne par combinaison d'iode et de tyrosine sous l'effet de peroxydases, pour aboutir successivement à la mono-iodo-tyrosine, la di-iodo-tyrosine et enfin la thyroxine par combinaison de deux molécules de di-iodo-tyrosine avec formation d'une molécule d'alanine.

Leur action anti-thyroïdienne s'accompagne d'une action goitrigène, due à l'hypersécrétion réactionnelle de thyrostimuline provoquée par la baisse du taux d'hormone circulante.

Ces corps furent utilisés, à partir de 1944 environ, dans les hyperthyroïdies, et les incidents ou accidents qui leur sont imputables ont été largement étudiés. Progressivement, ont été éliminées les drogues les plus dangereuses et actuellement ne subsistent que les produits offrant les meilleures garanties de sécurité. Les deux dérivés les plus employés en France sont :

- le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol,
- le benzyl thio-uracile.

Bien qu'appartenant à deux familles chimiques différentes, les accidents qu'ils peuvent déclencher sont communs. Les uns sont sans gravité, tels les troubles digestifs, cutanés ou les réactions thermiques transitoires. D'autres sont devenus très exceptionnels à mesure que les produits commercialisés étaient plus purs. C'est le cas de l'ictère dû à une hépatite et d'évolution habituellement bénigne, bien que quelques rarissimes cas mortels aient été signalés (CACHIN (9)). Parmi les accidents graves, citons les arthralgies, les purpuras, dont quelques cas ont été décrits, surtout, semble-t-il, au cours de l'utilisation du propyl-thio-uracile, et enfin l'agranulocytose, qui reste l'accident majeur. Elle est rare, mais non exceptionnelle ; MOORE (26) trouvait, en 1946, 19 agranulocytoses dont 5 mortelles pour 1.091 malades traités par le thiouracile (soit 1,7 %). Une statistique anglaise plus récente, et surtout portant sur un beaucoup plus grand nombre de cas, près de 16.000 (8), donne un pourcentage d'accidents comprenant : agranulocytose, purpura, fièvre et arthralgies variant, selon les antithyroïdiens, de 5,5 % à 0,48 %. Le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol était, pour sa part, responsable de 1,45 % et le propyl-thio-uracile de 0,9 %.

Au total, il ressort que l'agranulocytose est pratiquement le seul accident à redouter par sa relative fréquence, sa gravité et les problèmes thérapeutiques qu'elle pose ; avec des produits comme le benzyl-thio-uracile ou le méthyl-2-mercapto-imidazol, le risque paraît être de l'ordre de 1 à 2 % au maximum. Si son déterminisme est encore inconnu, il semble cependant que la dose d'antithyroïdiens n'intervienne pas et que, dans la grande majorité des cas, elle apparaisse avant la fin du deuxième mois du traitement (MOORE (26)). Ce risque, bien que non négligeable, ne nous a pas paru devoir nous faire renoncer à l'emploi de ces drogues, à condition de surveiller très régulièrement la formule sanguine, afin de pouvoir en arrêter l'administration dès les premiers signes anormaux. Une numération-formule sanguine hebdomadaire nous a paru suffire à cette surveillance.

Pratiquement, nous avons à choisir entre le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol et le benzyl-thio-uracile. Nous avons d'abord opté pour le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol, qui est considéré par certains comme le moins toxique des antithyroïdiens, bien que chaque comprimé contienne un centigramme de Phénobarbital. Nous avons d'abord utilisé la même posologie qu'au cours d'une maladie de Basedow, 16 à 20 mg répartis en trois prises quotidiennes, soit huit à dix comprimés. Rapidement, nous nous sommes aperçu que ces doses étaient insuffisantes dans la plupart des cas, la thyroïde normale étant beaucoup plus résistante aux antithyroïdiens que la thyroïde malade (DI PALMA (12)). Lorsque nous avons voulu augmenter cette posologie, nous nous sommes alors heurté à l'inconvénient du Phénobarbital qui, s'il était à la rigueur tolérable à la dose de 8 ou 10cg par jour, risquait, à dose plus forte, de déprimer le centre respiratoire de ces malades. Aussi, avons-nous abandonné le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol au profit du benzyl-thio-uracile administré à dose équivalente, soit 200 mg. par jour au début.

METHODE D'APPRECIATION DES RESULTATS

A)- Appréciation de l'action des antithyroïdiens sur la fonction thyroïdienne.

Parmi les nombreux signes cliniques et para-cliniques permettant de juger la fonction thyroïdienne, un petit nombre seulement étaient utilisables dans notre cas particulier.

1)- Les signes cliniques.

Il ne nous était pas possible de nous fier à eux pour régler le traitement, car ils demandent un délai trop long pour devenir décelables. Plusieurs auteurs, dont GONIN & MORNEX (17), ont insisté sur le retard de leur apparition par rapport aux modifications des examens biologiques ou des tests fonc-

tionnels thyroïdiens. L'œdème palpébral, l'infiltration des téguments, en particulier du visage, la sécheresse de la peau, la somnolence, la frilosité, les paresthésies constituent les principaux signes notés au cours de ce traitement. Ils apparaissent plusieurs semaines après l'installation d'une hypothyroïdie franche biologiquement et, bien qu'il y ait d'importantes variations individuelles, ils ne sont généralement pas très marqués avant un abaissement de 20 à 25 % du métabolisme basal (5). Quant à l'hypothermie, elle est habituellement masquée par le fébricule pratiquement constant chez les malades qui nous intéressaient. Si ces signes peuvent témoigner de l'existence d'une hypothyroïdie, ils sont insuffisants pour en mesurer le degré et n'interviennent que pour fixer la limite de tolérance.

2)- Les examens de laboratoire.

Ils permettent d'apprécier l'activité thyroïdienne, soit indirectement sur les effets périphériques de l'hormone en mesurant le métabolisme basal ou la cholestérolémie, soit par le dosage de l'hormone circulante, soit enfin par l'étude du métabolisme de l'iode.

1°- Dosage du cholestérol sanguin.

Si l'hypercholestérolémie est un signe assez fidèle de myxoedème, mais difficile à interpréter étant donné les grandes variations de son taux en dehors de toute anomalie thyroïdienne, elle était intéressante dans notre cas particulier où nous pouvions faire des dosages répétés et comparatifs nous permettant de suivre les effets du traitement. La plupart des auteurs ayant provoqué des hypothyroïdies dans un but thérapeutique ont observé une élévation du cholestérol proportionnelle à l'hypothyroïdie (5-16). Néanmoins, quelques-uns, dont MORNEX (17), n'ont pas remarqué de modification notable.

2°- Mesure du métabolisme basal.

Ce fut longtemps le principal moyen d'investigation thyroïdienne, mais actuellement son imprécision l'a fait passer au second plan. C'est un examen approximatif, de nombreux facteurs étant susceptibles de venir fausser les résultats malgré les précautions prises pour effectuer les mesures dans des conditions bien définies et toujours identiques. La principale difficulté est d'obtenir l'état basal, l'émotivité des malades étant une des principales causes d'erreur. En outre, certains états pathologiques non thyroïdiens peuvent le modifier (insuffisance cardiaque, respiratoire ; présence d'œdèmes, obésité, etc...). Aussi, cet examen a-t-il été remplacé par le dosage de l'hormone circulante et le test à l'iode radio-actif, beaucoup plus précis et fidèles.

3°- Dosage de l'hormone circulante.

L'iode total du plasma est composé de deux fractions : l'iode minéral, qui représente une très petite fraction, variable selon le régime, et l'iode organique, la majeure partie, formée pour 80 % d'iode hormonal. Cet iode organique est précipité avec les protéines (iode protéique plasmatique ou protein bound iodine). Son taux normal est de 4 à 8 mg pour 100 ml. Le dosage de l'iode extractible par le butanol mesure directement l'iode hormonal vrai et représente 80 % de l'iode protéique. En dehors de leur difficulté qui les réserve à quelques laboratoires spécialisés, ces dosages peuvent être faussés dans plusieurs cas : régime riche en iode, utilisation d'antiseptiques iodés, néphropathies. Enfin, les résultats compris entre 3 et 10 microgrammes sont d'interprétation difficile.

4°- Dernier test fonctionnel thyroïdien, l'étude du métabolisme de l'iode par son isotope radio-actif est l'examen le plus employé, celui qui présente le plus d'avantages tant par sa précision que par sa relative facilité. Malheureusement, dans notre cas, l'utilisation des antithyroïdiens nous l'interdisait.

Parmi ces quatre examens, qui sont les plus utilisés, l'un était impraticable : le test à l'iode radio-actif ; quant à la cholestérolémie, elle était trop peu fidèle pour que nous puissions nous fier à elle seule. Le dosage de l'iode circulant eût été le test le plus précis ; c'est d'ailleurs lui qui fut utilisé par la majorité des auteurs (GOMI (17-18) ; ELLISON (14) ; HURST (22)) ; malheureusement, nous étions dans l'impossibilité matérielle de le réaliser. Nous nous sommes contenté, pour la surveillance du traitement, de mesures du métabolisme de base calculé à partir de la consommation d'oxygène. Malgré les imprécisions qui lui sont inhérentes et que nous avons évoquées plus haut, cet examen offrait, à nos yeux, l'avantage d'être simple, facile à réaliser et de pouvoir être répété souvent. Il nous a paru suffisant, non pour avoir un reflet précis de l'activité thyroïdienne, mais pour suivre l'action des antithyroïdiens sur la consommation d'oxygène dont les modifications nous intéressaient en premier lieu.

Cette mesure fut faite tous les 10 jours environ, dans les conditions standards (à jeun depuis 12 heures, au repos couché depuis 30 minutes au moins, à la température ambiante de 16 à 18°, etc...). Dans les cas où nous soupçonnions un état émotif susceptible de troubler le résultat, nous avons donné, une heure avant l'examen, 400 mg de carbonate de Propynyl cyclo-hexanol par voie buccale.

B)- Appréciation de l'action de l'hypothyroïdie sur la fonction respiratoire de ces malades.

Les résultats furent jugés par rapport à un bilan initial, fait au début du traitement antithyroïdien, lorsque les facteurs passagers d'aggravation eurent disparu. Il est apparu que le seul critère utile était l'amélioration subjective de l'état respiratoire chez des malades jusque là gênés en permanence.

Bilan initial :

Nous avons surtout insisté sur les symptômes fonctionnels, en faisant préciser : - l'état respiratoire au repos ; - la tolérance à l'effort jugée sur le nombre de mètres pouvant être parcourus normalement et le nombre de marches pouvant être montées avant que la dyspnée n'oblige le patient à s'arrêter ; - les conditions d'apparition de la dyspnée ; - le temps de récupération. Lorsque le malade se plaignait de crises dyspnéiques, nous lui en avons fait préciser la fréquence, la durée, l'intensité, les caractéristiques et les circonstances déclenchantes. L'examen clinique fut complété par un examen radiologique scopique et graphique, et par un examen fonctionnel respiratoire comprenant : détermination de la ventilation minute, du volume courant, de la consommation d'oxygène minute dans les conditions basales, de la capacité vitale, du volume expiratoire maximum seconde, du rapport de Tiffeneau, de la ventilation maximale directe, ces trois mesures étant faites avant et après aérosol de broncho-dilatateur. Enfin, la capacité pulmonaire totale fut calculée par la méthode de diffusion de l'hélium et le volume résiduel en fut déduit. En plus de la numération globulaire, l'hématocrite, le pH sanguin, la saturation oxyhémoglobinée et la pression de gaz carbonique du sang artériel furent mesurés.

Au point de vue cardio-vasculaire, l'examen clinique fut complété par un électrocardiogramme, la mesure de la pression veineuse au manomètre de Claude et de la vitesse circulatoire par injection de Dicholium. Le métabolisme basal fut calculé à partir de la consommation d'oxygène minute. Avant le début du traitement antithyroïdien, un dosage du cholestérol total sanguin et une numération formule sanguine furent faits qui nous servirent par la suite de référence.

Surveillance en cours de traitement :

Elle comportait un examen clinique, notant particulièrement les symptômes fonctionnels pulmonaires (évolution de la dyspnée, tolérance à l'ef-

fort) ; une mesure de la consommation d'oxygène et du métabolisme de base tous les dix jours ; un dosage du cholestérol total sanguin tous les quinze jours environ, et une numération formule sanguine hebdomadaire.

Bilan terminal :

Il eut lieu au moins quarante cinq jours après le début du traitement antithyroïdien. Nous n'avons pas refait tous les examens initiaux, mais nous nous sommes attaché à certains points particuliers susceptibles d'avoir été modifiés. Les résultats furent uniquement appréciés sur les modifications des signes fonctionnels, c'est-à-dire dyspnée et tolérance à l'effort. Nous n'avons pas refait d'examen fonctionnel complet, mais seulement une mesure de la ventilation et de la consommation d'oxygène minute dans les conditions basales. Ce traitement, ne visant qu'à améliorer les symptômes fonctionnels, ne pouvait modifier les lésions organiques pulmonaires.

OBSERVATIONS

Notre étude a porté sur six hommes, âgés de cinquante deux à soixante cinq ans, atteints d'insuffisance respiratoire chronique par emphysème pulmonaire diffus consécutif à des bronchopneumopathies infectieuses chroniques. Leur fonction respiratoire était amputée de 50 à 70 %, leur tolérance à l'effort très réduite (20 à 100 mètres de marche normale) et leur activité physique considérablement diminuée. : Quatre exerçaient un métier manuel, l'un était commerçant et le dernier fonctionnaire retraité. Trois d'entre eux avaient dû abandonner leur profession depuis plus d'un an et deux autres étaient sur le point de le faire en raison de leur état.

Cinq malades furent hospitalisés au cours de poussées bronchorrhéiques et infectieuses aggravant leur insuffisance respiratoire ; deux d'entre eux étaient dans un état très grave qui nécessita l'emploi d'appareil d'assistance respiratoire ; un seul était en insuffisance cardiaque droite décompensée. Tous étaient traités depuis plus de cinq ans et avaient épuisé les ressources thérapeutiques habituelles de l'insuffisance respiratoire.

Dans cinq cas, le traitement put être poursuivi un temps assez long pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions. Un des malades est mort peu de temps après le début du traitement antithyroïdien. Cet homme de cinquante deux ans était hospitalisé pour la troisième fois dans le Service, où il fut admis dans un état grave tant au point de vue respiratoire (diminution fonctionnelle de 70 %, tolérance à l'effort nulle, hypoxie et hypercapnie) que géné-

ral, au point de faire rechercher une néoplasie. Après un traitement d'un mois par antibiotique, corticoïdes et acétazolamide, qui modifia peu son état, l'administration d'antithyroïdiens fut commencée. Il mourut douze jours plus tard, dans un tableau d'asphyxie aiguë avec effondrement tensionnel, qui, par sa brusquerie, évoqua une embolie pulmonaire. A la vérification nécropsique, nous n'avons trouvé aucune thrombose artérielle, mais un emphysème généralisé extrêmement important. En l'absence d'une cause formellement reconnue, le décès de ce malade pose le problème de la responsabilité du traitement antithyroïdien. Une mesure du métabolisme basal, faite deux jours avant sa mort, l'avait montré abaissé de 8 %. Nous ne pensons pas qu'une hypothyroïdie aussi faible ait pu intervenir, d'autant que l'état général et respiratoire suffisait à l'expliquer. Néanmoins, il semble préférable d'éviter de traiter des malades cachectiques. HURST (22) et ELLISON (14) concluent dans le même sens.

O b s e r v a t i o n N^o. I

=====

Monsieur FOUR... Clément, 57 ans, préparateur en mécanique, est hospitalisé en Novembre 1961 pour aggravation d'une insuffisance respiratoire chronique due à un emphysème pulmonaire diffus.

Ce malade présente, depuis l'âge de 25 ans, des bronchites hivernales dont la fréquence et l'importance sont allées progressivement croissant. A 36 ans, apparaît une dyspnée d'effort discrète. A 48 ans, sur le fond de bronchorrhée chronique, se greffent des crises asthmatiformes nocturnes ; la dyspnée d'effort est déjà importante. A cette époque, la capacité vitale est diminuée de 40 % ; le rapport Volume résiduel / Capacité totale est de 53 % ; le test de Tiffeneau, à 38 %. Depuis plus de dix ans, le malade est traité par les moyens habituels et a fait plusieurs cures thermales. Malgré cela, l'aggravation se poursuit et il doit envisager d'abandonner son métier.

Au moment de son hospitalisation, la dyspnée au repos est peu importante, mais aggravée par la parole et le moindre mouvement ; la tolérance à l'effort est faible. Les crises paroxystiques sont surtout nocturnes, deux par mois environ, sans facteur déclenchant net, durant deux heures en moyenne. La toux fréquente ramène une expectoration muco-purulente de 150 ml. par jour ; la température oscille entre 37°5 et 38°5 ; à l'auscultation, il n'y a pas de signes en foyer, mais des râles diffus. Il existe un hippocratisme digital net. On ne constate pas de signes de défaillance cardiaque droite ; le rythme est de 104 par minute, la tension artérielle de 10/6 cm. de mercure, la pression veineuse de 16 cm. d'eau.

L'examen radiologique objective la mauvaise cinétique thoracique : jeu diaphragmatique médiocre,

jeu costal pratiquement nul.

Il existe une hyperclarté expiratoire diffuse et un aspect réticulé des deux champs pulmonaires prédominant aux bases. Le coeur est petit, les artères pulmonaires droite et gauche volumineuses.

Divers examens complémentaires confirment la surinfection bronchique.

Malgré son état, il faut noter l'absence de cyanose, l'absence de polyglobulie (4.700.000 globules rouges) et, dans le sang artériel, une saturation oxyhémoglobinée et une pression de gaz carbonique normales.

La poussée infectieuse est assez facilement jugulée par les antibiotiques, et le bilan du départ du traitement antithyroïdien est fait vingt jours après son hospitalisation.

Les signes respiratoires sont identiques à ceux de l'entrée, c'est-à-dire :

- gêne respiratoire discrète au repos, mais majorée par le moindre geste ou par la parole ;
- tolérance à l'effort : 100 mètres de marche en terrain plat ou montée de 10 marches d'escalier.

Il n'y a aucun signe d'asystolie : le rythme cardiaque est de 88 par minute ; la tension artérielle de 11,5-7,5 cm. Hg, et la pression veineuse de 16 cm. d'eau.

Un examen fonctionnel fait à ce moment-là donne les chiffres suivants au repos, sous air :

- Ventilation/minute : 8.820 ml.
- Consommation d'oxygène/minute : 270 ml.
- Equivalent respiratoire : 32
- Capacité vitale : 1.980 ml. (soit une diminution de 45 % par rapport aux valeurs théoriques).

- V.E.M.S. : 840 ml.
- V.E.M.S./C.V. : 42 %.
- Ventilation maximale/minute : 22 litres (soit une diminution de 67 % par rapport aux valeurs théoriques).
- Volume résiduel : 1.978 ml., soit 49 % de la capacité pulmonaire.
- Epreuves pharmacodynamiques : légère amélioration par aérosol de broncho-dilatateur.
- Gaz du sang :
Hématocrite : 44,5 %.
pH : 7,33.
Saturation HbO₂ : 95 %.
Pression artérielle de CO₂ : 43 mm. Hg.

Conclusion (Dr. COBY) :

"Même diminution fonctionnelle importante qu'en 1959 (55 à 60 %) par emphysème diffus. Légère amélioration par broncho-dilatateurs. Par ailleurs, il existe un trouble circulatoire imbriqué au trouble ventilatoire qui ne détermine pas d'hypoventilation alvéolaire (ni anoxie, ni hypercapnie)!"

Le reste de l'examen est sensiblement normal ; en particulier, il n'existe aucun signe pouvant faire suspecter un état d'hypothyroïdie. La glande est de volume et de consistance normaux ; le métabolisme basal est normal (- 2 %), le cholestérol total sanguin à 1,90 g. par litre.

Le traitement est commencé le 19 Décembre 1961 et dure 65 jours. Le malade reçoit d'abord 16 mg. par jour de 2-Méthyl-2-Mercapto-Imidazol, puis 20 mg. à partir du 34^{me} jour, et 24 mg. du 51^{me} au 65^{me} jour. En outre, il continue à prendre du Carena en suppositoires et 0,75 g. de Tétracycline-Oléandomycine par jour.

RESULTATS

A)- Sur la fonction thyroïdienne.

Il n'y eut pas d'abaissement du métabolisme de base malgré l'augmentation des doses de 2-méthyl-2-Mercapto-Imidazol.

B)- Sur l'état clinique thyroïdien.

Aucun signe clinique d'hypothyroïdie ne fut décelé. Au 25^{me} jour du traitement, le malade s'est plaint d'une légère somnolence et d'une sensation de gonflement de la région thyroïdienne, mais sans augmentation du périmètre cervical ; ces troubles disparurent spontanément quelques jours plus tard. Il n'y eut pas de modifications de poids pendant les deux mois du traitement. Par ailleurs, nous n'avons observé aucun incident lié à l'utilisation du 2-méthyl-2-mercapto-imidazol.

C)- Résultat sur la fonction respiratoire.

Les modifications spirométriques sont résumées dans un tableau. La consommation d'oxygène dans les conditions basales fut peu ou pas influencée par les antithyroïdiens ; elle oscilla entre 240 et 280 ml. par minute. Le métabolisme mesuré dans ces conditions variait de 0 à + 15 %. La consommation d'oxygène la plus forte, 280 ml., s'observe au dixième jour du traitement, alors qu'à la fin elle semble se stabiliser à 260 ml. malgré l'augmentation de la dose de 2-méthyl-2-mercapto-imidazol. La ventilation au repos fut très variable et en rapport ni avec la dose de 2-méthyl-2-mercapto-imidazol ni avec la consommation d'oxygène. Elle se situait entre 6,630 litres et 10,120 litres par minute. Ses deux composantes, fréquence et volume courant, subirent des modifications grossièrement parallèles.

D)- Résultat sur l'état clinique respiratoire.

Les signes fonctionnels respiratoires ne subirent aucune modification, ni dans un sens ni dans l'autre.

Ils étaient exactement identiques à la fin du traitement : la gêne respiratoire au repos et la tolérance à l'effort étaient inchangées. Les autres symptômes étaient, eux aussi, restés stables pendant cette période : l'expectoration était toujours de 50 ml. par jour environ et il n'y avait pas eu de poussées de surinfection. Quant aux crises paroxysmiques, le malade en eut cinq en deux mois ayant leurs caractères habituels.

o

o o

Mr. FOUR.. Clément	Bilan initial	10me jour	22me jour	34me jour	51me jour	65me jour
Vent./ Minute	8740 ml.	6630	7800	6840	9660	10.120
Fréquence	19	17	20	19	23	23
Volume courant	460	390	390	360	420	440
Consommation O ₂ / minute	240	280	275	240	260	260
Equivalent respiratoire	28	42	35	35	27	25
Métabolisme de base	- 2 %	+ 15 %	+ 10 %	Normal	+ 6 %	+ 5 %
2-méthyl-2-mercapto-imidazol	16 mg.	16 mg.	16 mg.	20 mg.	24 mg.	

Observation N° II
=====

Monsieur DUB... Louis, 65 ans, commerçant.

Ce malade souffre de bronchites chroniques depuis l'âge de 20 ans ; une dyspnée d'effort, apparue progressivement, n'est devenue franchement gênante qu'à l'âge de 53 ans. En 1960, il rentre d'Afrique du Nord pour s'installer définitivement en France. Ce changement de climat provoque une recrudescence des symptômes pulmonaires et, au début de 1962, son état respiratoire précaire le fait hospitaliser.

Parmi ses antécédents, deux faits importants sont à noter :

- une tuberculose pulmonaire du sommet gauche en 1933, avec bacilloscopie positive, qui fut traitée par le repos seul, sans collapsothérapie, et considérée comme guérie depuis plus de 25 ans.

Actuellement, ne subsistent que deux petits nodules très denses, bien limités, sous-claviculaires gauches. Trois bacilloscopies avec cultures, faites lors de son entrée, sont restées négatives.

- une gastrectomie pour ulcère, en 1947, actuellement bien supportée.

Il est hospitalisé en Janvier 1962, au cours d'une poussée d'insuffisance respiratoire déclenchée par une infection pulmonaire. Son état est alarmant et le fait placer d'emblée dans le Centre de Réanimation Respiratoire du Service (dyspnée et cyanose très importante, saturation oxyhémoglobinée de 71 %, pression artérielle de CO₂ de 73 mm. de mercure, polyglobulie à 6.470.000). Il n'y a pas de signe net de défaillance cardiaque droite. Sous l'influence du traitement (Acétazolamide, digitaline, antibiotiques, oxygénothérapie avec un appareil type BIRD), l'évolution est assez rapidement favorable et, trois semaines plus tard, la poussée infectieuse est rédui-

te ; la saturation oxyhémoglobinée et la pression de CO₂ ramenées à des valeurs plus proches de la normale.

Un mois après son entrée, on peut faire le bilan de départ avant de commencer le traitement antithyroïdien. Chez ce malade pesant 68 kg. pour une taille de 1 m.62, les signes respiratoires sont les suivants : - dyspnée discrète au repos, très aggravée par le moindre effort et ne permettant que 20 mètres de marche normale ou la montée d'un demi-étage ; - absence de crise dyspnéique paroxystique ; - expectoration muqueuse de 40 ml. par jour environ ; il n'y a pas de signes en foyer, mais des râles sibilants disséminés. La température oscille entre 37° et 37°5. Il n'y a pas de signe de défaillance cardiaque ; le rythme est régulier à 72 par minute ; la pression artérielle, de 12-7 cm. de mercure. L'examen radiologique pulmonaire montre un thorax dilaté avec des côtes horizontales, des opacités peu denses, floues, non homogènes des deux bases, une augmentation nette de la trame vasculaire. Le cul-de-sac pleural droit est comblé et il existe deux petites opacités denses sous-claviculaires gauches, séquelle de la tuberculose ancienne. Le jeu diaphragmatique est médiocre, le jeu costal pratiquement nul. Il existe une hyperclarté expiratoire diffuse. Le coeur est de volume et de forme normaux.

L'examen fonctionnel témoigne d'un déficit ventilatoire très important ; les valeurs essentielles sont les suivantes :

Ventilation / minute :	9 litres
Consommation d'oxygène / minute :	240 ml.
Equivalent respiratoire :	38
Capacité vitale :	1860 ml.

(soit une diminution de 75 % par rapport à la normale) :

V.E.M.S. :	540 ml.
V.E.M.S. / C.V. :	22 %
Ventilation maximale :	19 litres

(soit une diminution de 75 % par rapport à la normale).

Volume résiduel : 1.600 ml.
Epreuves pharmacodynamiques : Légère amélioration
de la capacité-vitale par les broncho-dila-
tateurs.

Conclusion (Dr. GAMAIN) :

"Diminution fonctionnelle considérable de 60 à 70 %, en rapport avec un trouble diffus de la perméabilité bronchique très important. Il s'ensuit un syndrome d'hypoventilation alvéolaire avec anoxémie et hypercapnie. Un élément discordant : le volume résiduel qui n'est pas élevé. D'autre part, la courbe expiratoire enregistrée pour la mesure du V.E.M.S. affecte un profil particulier. Ces deux éléments font évoquer la possibilité d'une dyskinésie trachéo-bronchique".

La courbe d'enregistrement du V.E.M.S., au lieu d'avoir la forme d'une hyperbole, présentait, en effet, deux segments : après un départ normal, presque vertical, le tracé prenait brutalement une pente plus faible. La première partie très courte était celle d'un sujet normal ; la seconde, celle d'un sujet emphysémateux. Une bronchoscopie faite par la suite ne permit pas de confirmer cette éventuelle dyskinésie ; l'arbre bronchique était normal, mais encombré de sécrétions.

L'examen fonctionnel fut complété par un électrocardiogramme qui montrait des signes de coeur pulmonaire chronique important.

Notons enfin qu'il n'existait pas de signe de dysfonctionnement thyroïdien.

Le traitement antithyroïdien commence le 10 Février et va durer 48 jours. Nous avons d'abord employé le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol, à la posologie de 16 mg/jour, dose que nous avons progressivement augmentée en fonction des résultats des mesures du métabolisme basal. Au vingtième jour, nous avons remplacé le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol par le benzyl thio-uracile à dose équivalente, pour les raisons que nous avons déjà exposées. La dose finale

fut de 375 mg. par jour. Pendant toute la durée de ce traitement, fut conservée une couverture antibiotique de un gramme de Tétracyne-Gléandomycine par jour et deux séances quotidiennes d'aérosol de Terramycine-Trypsine.

RESULTATS

A)- Sur la fonction thyroïdienne.

Malgré l'augmentation des doses d'antithyroïdien, il n'y eut pas d'abaissement du métabolisme basal ; il fut même paradoxalement légèrement augmenté, atteignant + 21 % au 20^{me} jour.

B)- Sur l'état clinique thyroïdien.

Nous n'avons constaté aucun signe de myxoedème ; la glande ne fut pas modifiée, le périmètre cervical inchangé. Quant à l'augmentation du taux de cholestérol, elle est trop faible pour avoir une signification (1 gr.90 à 2 gr.20). Par ailleurs, l'utilisation des antithyroïdiens ne provoqua aucun incident.

C)- Sur la fonction respiratoire.

La consommation d'oxygène ne baissa pas ; elle augmenta au contraire, passant de 255 à 300 ml. par minute, pour se stabiliser à 270 ml. La fréquence respiratoire fut pratiquement inchangée pendant toute la durée du traitement : 20 mouvements par minute environ. Le volume courant diminua, par contre, régulièrement, 510 ml. au début, 360 ml. à la fin, faisant passer la ventilation/minute de 10 litres 710 à 7 litres 200. Ces variations inverses de la consommation d'oxygène et de la ventilation aboutirent à une diminution de l'équivalent respiratoire de 42 à 26. Ces résultats sont résumés dans un tableau.

D)- Sur l'état clinique respiratoire.

Au terme du traitement, les signes fonction-

nels étaient inchangés : légère dyspnée au repos, tolérance à l'effort : 20 mètres ou 10 marches d'escalier. L'état broncho-pulmonaire fut stable pendant toute cette période : il n'y eut pas de poussée bronchorrhéique ou infectieuse, ni de crise dyspnéique paroxystique.

o
o o

Mr. DUB... Louis	Bilan initial	8me jour	20me jour	32me jour	43me jour
Vent. / minute	10,710 l.	9 l.	7,800 l.	7,020 l.	7,200 l.
Fréquence	21	20	20	18	20
Volume courant	510 ml.	450 ml.	390 ml.	390 ml.	360 ml.
Consommation O ₂ /m.	255 ml.	270 ml.	300 ml.	280 ml.	270 ml.
Equivalent respiratoire	42	33	26	25	26
Métabolisme de base	+ 8 %	+ 17 %	+ 21 %	+ 14 %	+ 15 %
2-méthyl-2-mercapto- imidazol ou benzyl thio-uracile	16 mg.	24 mg.	375 mg.	375 mg.	

O b s e r v a t i o n N° III
=====

Monsieur BEN... Isaac, 62 ans, fonctionnaire retraité.

Les troubles pulmonaires ont débuté il y a 15 ans et ont suivi l'évolution habituelle, faite de bronchites répétées. La dyspnée d'effort est gênante depuis cinq ans environ. Les symptômes fonctionnels se sont encore aggravés lorsque le malade, venant d'Afrique du Nord, s'est installé dans la région parisienne. Une hospitalisation, les traitements habituels et plusieurs cures thermales n'ont amélioré son état que transitoirement. Il est hospitalisé en Janvier 1962 pour une aggravation due à une poussée infectieuse pulmonaire.

A son arrivée dans le Service, son état n'est cependant pas très alarmant : la dyspnée d'effort est importante et il existe une légère dyspnée au repos, mais il n'y a ni cyanose ni défaillance cardiaque ; la poussée infectieuse, qui se manifeste surtout par une fièvre modérée et une expectoration purulente de 150 cc./jour, est facilement jugulée et, douze jours plus tard, on peut entreprendre le bilan de départ du traitement antithyroïdien.

La gêne au repos est discrète, encore atténuée par la position assise ; à l'effort, peu de changement ; la dyspnée apparaît après cent-mètres de marche ou la montée de dix marches d'escalier. Il n'y a pas de cyanose, la toux est rare, l'expectoration muqueuse. La température se maintient entre 37° et 37°5. Le thorax est légèrement dilaté, la paroi abdominale de très mauvaise qualité. Le rythme cardiaque est régulier à 84 par minute, la tension artérielle à 11-6 cm. de mercure.

La pression veineuse est de 13 cm. d'eau. L'examen radiologique pulmonaire montre un coeur normal, des artères pulmonaires volumineuses ; le

jeu diaphragmatique est assez bon, le jeu costal médiocre ; il existe une hyperclarté expiratoire nette mais modérée.

L'examen fonctionnel, fait pendant cette période, témoigne d'un déficit important de la fonction ventilatoire. Les valeurs essentielles sont les suivantes :

- Ventilation/minute : 7,920 litres
- Consommation d'O₂ minute : 240 ml.
- Equivalent respiratoire : 33
- Capacité vitale : 2,340 litres
(soit une diminution de 40 % par rapport aux valeurs théoriques).
- V.E.M.S. : 1.020 ml.
- V.E.M.S./C.V. : 43 %
- Ventilation maximale : 36 litres
(soit une diminution de 63 % par rapport aux valeurs théoriques).
- Volume résiduel : 1.720 ml.
(soit 42 % de la capacité pulmonaire totale).
- Epreuves pharmacologiques : nette amélioration après aérosol de broncho-dilatateur.

Conclusion (Dr. COBY) :

"Diminution fonctionnelle importante, de l'ordre de 50 %, par emphysème diffus. Bonne cinétique thoracique. L'aérosol de broncho-dilatateur amène une nette amélioration. Effort bien toléré. Facteur neurotonique assez important."

L'examen clinique était, par ailleurs, sensiblement normal. Il n'existait pas de signe d'hypo ou d'hyperthyroïdie ; la glande était de volume et de consistance normaux, le taux du cholestérol sanguin de 2 g.85 par litre. La consommation d'oxygène dans les conditions basales correspondait à un méta-

bolisme abaissé de 9 % par rapport à la normale.

Le traitement antithyroïdien fut commencé le 17 Janvier 1961 et fut poursuivi pendant 72 jours. Nous avons employé le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol à la dose de 16 mg. par jour, ramenée transitoirement à 12 mg. pendant 22 jours. Durant toute cette période, nous avons conservé une couverture antibiotique (1 g. par jour de Tétracyne-Oléandomycine).

RESULTATS

A)- Sur la fonction thyroïdienne.

Le métabolisme basal fut très franchement abaissé chez ce malade, puisque, au 11^{me} jour du traitement, il atteignit - 34 %. Ses variations furent proportionnelles à la dose d'antithyroïdien et il a suffi de passer de 16 à 12 mg. par jour de 2-méthyl-2-mercapto-imidazol pour qu'il se normalise ; il diminua de nouveau rapidement lorsqu'on revint à la dose initiale. Le taux de cholestérol sanguin ne se modifia pratiquement pas : 2 g.85 / litre au début, 2 g.80 à la fin.

B)- Sur l'état clinique thyroïdien.

Les manifestations cliniques d'hypothyroïdie furent minimes. Seule peut être retenue une légère hypothermie à 36°2-36°6, qui se maintint tant que le métabolisme fut franchement abaissé. Elle a d'autant plus de valeur que la température de ce patient était constamment supérieure à 37° auparavant.

Notons aussi une légère frilosité signalée par le malade, mais d'interprétation difficile.

Ce furent les seuls symptômes observés ; la glande resta normale, et aucune modification psychique ne fut constatée.

Au 21^{me} jour du traitement, la leucocytose atteignit 3.600 globules blancs, la formule étant

normale. Cette leucopénie disparut spontanément (six jours plus tard, on comptait 6.000 globules blancs).

C)- Sur la fonction respiratoire.

Les modifications ventilatoires sont rassemblées dans le tableau ci-après. La consommation d'oxygène fut nettement abaissée, atteignant un minimum de 170 ml. par minute. Par ailleurs, la fréquence respiratoire, le volume courant, la ventilation minute présentèrent des variations sans rapport avec celles de la consommation d'oxygène. L'équivalent respiratoire fut, par conséquent, très variable, mais généralement élevé.

D)- Sur l'état clinique respiratoire.

L'évolution des signes fonctionnels fut assez rapide, puisque, dix jours après le début de l'administration du 2-méthyl-2-mercapto-imidazol, le malade notait déjà une amélioration sensible de son état qui se confirmait par la suite. Après plus de deux mois de traitement, la gêne respiratoire au repos avait entièrement disparu, la dyspnée survenait pour un effort moindre : 300 m. au lieu de 100 m. de marche, deux étages au lieu d'un demi. Elle n'apparaissait pas, quelle que soit la distance, s'il marchait lentement.

Une réduction de la dose d'antithyroïdien entre le 23^{me} et le 45^{me} jour fit revenir le métabolisme basal à la normale. Le malade s'est plaint, pendant cette période, d'une recrudescence de ses troubles, cependant moins importants qu'initialement.

Pendant toute la durée du traitement, l'état général fut stable ; en particulier, il n'y eut pas de poussée infectieuse.

En 72 jours, le malade, qui pesait 80 kg.500 pour 1 m.63, a perdu 3 kg.500 sous l'influence d'un régime hypocalorique. Nous ne pensons cependant pas

que cet amaigrissement suffise, à lui seul, à expliquer l'amélioration des symptômes respiratoires.

o

o o

Mr. BEN... Isaac	Bilan initial	11me jour	23me jour	38me jour	45me jour	59me jour	72me jour
Ventilation/minute	7,200 l.	6,960 l.	9 l.	8,550 l.	6,480 l.	8,550 l.	7,560 l.
Fréquence	16	12	20	19	18	19	18
Volume courant	450 ml.	560 ml.	450 ml.	450 ml.	360 ml.	450 ml.	420 ml.
Consommation O ₂ /minute	253 ml.	170 ml.	200 ml.	210 ml.	270 ml.	220 ml.	110 ml.
Equivalent respiratoire	33	41	45	40	24	39	39
Métabolisme basal	- 3 %	- 34 %	- 28 %	- 17 %	+ 3 %	- 15 %	- 2 %
2-méthyl-2-mercaptoprimidazol	16 mg.	15 mg.	12 mg.	12 mg.	16 mg.	16 mg.	

O b s e r v a t i o n N° IV

Monsieur RIC... Henri, 58 ans, jardinier.

Ce malade est régulièrement suivi dans le Service, depuis plusieurs années, pour une insuffisance respiratoire sévère dont l'aggravation rapide l'oblige à envisager l'abandon de son métier. De multiples traitements n'ont pas été suivis d'améliorations sensibles ni durables. C'est au cours d'une hospitalisation pour de nouveaux examens que nous l'avons traité par les antithyroïdiens.

L'état, au départ du traitement, était le suivant, en dehors de tout facteur d'aggravation transitoire : tolérance à l'effort extrêmement réduite : vingt mètres de marche normale, quelques marches d'escalier ; au repos, sensation d'oppression plus que véritable dyspnée ; légère cyanose des ongles. Il n'y avait pas de signe de défaillance cardiaque droite ; la pression veineuse était de 11 cm. d'eau, la tension artérielle de 13-7 cm. de mercure. L'électrocardiogramme montrait des signes d'hypertrophie ventriculaire droite.

L'examen pulmonaire était sensiblement normal ; la radioscopie montrait une cinétique thoracique peu perturbée et un aspect parenchymateux normal, hormis une hyperclarté expiratoire diffuse.

L'examen fonctionnel donne les résultats suivants, obtenus sous air :

- Ventilation/minute : 6,720 litres
- Consommation d'oxygène/minute : 270 ml.
- Equivalent respiratoire : 24
- Capacité vitale : 2,910 litres

(soit une diminution de 20 % par rapport à la normale).

- V.E.M.S. : 810 ml.
- V.E.M.S. / C.V. : 27 %
- Ventilation maximale/minute : 32 litres
(soit une diminution de 65 % par rapport à la normale).
- Volume résiduel : 2,400 lit.
(soit 49 % de la capacité pulmonaire totale).
- Epreuves pharmacologiques : très légère amélioration après aérosol de broncho-dilatateur.
- Gaz du sang : Hématocrite 53 %
pH 7,47
Saturation artérielle :
d'HbO₂ 93 %
Pression artérielle
de CO₂ 41 mm. de mercure

Conclusion (Dr. GAMAIN) :

"Diminution fonctionnelle très importante de 60 % environ, en rapport avec un trouble bronchique diffus très important".

La courbe de mesure de la V.E.M.S., par son aspect particulier, comparable à celui de l'observation N° II, fit suspecter une dyskinésie trachéo-bronchique qui fut confirmée par l'examen endoscopique. Il n'y avait pas de lésion organique, mais la paroi postérieure de la trachée et celle des deux bronches souches, très flasque, donnaient lieu à un bombement expiratoire réduisant considérablement le calibre.

Le traitement antithyroïdien dura 62 jours. La dose initiale du 2-méthyl-2-mercapto-imidazol fut de 16 mg. par jour ; elle fut augmentée progressivement jusqu'à 24 mg.. Pendant toute la durée du traitement, le malade prit 1 g. par jour de Tétracycline-Oléandomycine.

RESULTATS

A)- Sur la fonction thyroïdienne.

Malgré l'augmentation progressive des doses d'antithyroïdien, le métabolisme basal resta normal et remarquablement stable aux mesures successives. Le cholestérol sanguin passa de 2 g.85 à 3 g.20 par litre.

B)- Sur l'état clinique thyroïdien.

Aucun signe clinique d'hypothyroïdie ne fut constaté. Par ailleurs, l'utilisation de l'anti-thyroïdien ne s'accompagna d'aucun incident.

C)- Sur la fonction respiratoire.

La consommation d'oxygène ne fut pratiquement pas modifiée pendant le traitement. Il en est de même des autres valeurs spirométriques qui restèrent très voisines de leurs chiffres initiaux.

D)- Sur l'état clinique respiratoire.

Malgré l'absence d'hypothyroïdie et de modification ventilatoire, ce malade accusa une légère amélioration de ses symptômes fonctionnels. La sensation d'oppression respiratoire disparut et la tolérance à l'effort fut discrètement augmentée, tout en restant très faible : possibilité de marche 50 mètres au lieu de 20, et un étage au lieu d'un demi.

Mr. RIC... Henri	Bilan initial	12me jour	21me jour	35me jour	49me jour	60me jour
Ventilation/Minute	6,630 l.	6,240 l.	6,750 l.	6,300 l.	6,720 l.	7,200 l.
Fréquence	13	13	15	15	16	15
Volume courant	510 ml.	480 ml.	450 ml.	420 ml.	420 ml.	480 ml.
Consommation O ₂ / Minute	240 ml.	260 ml.	265 ml.	260 ml.	250 ml.	250 ml.
Equivalent respiratoire	27	24	25	24	27	29
Métabolisme basal	Normal	+ 2 %	+ 4 %	+ 2 %	+ 1 %	+ 3 %
2-méthyl-2-mercaptop- imidazol	16 mg.	20 mg.	24 mg.	24 mg.	24 mg.	24 mg.

Observation N° V

Monsieur MAR... Georges, 53 ans, ouvrier métallurgiste.

Ce malade, suivi dans le service depuis plusieurs années, est hospitalisé en Février 1962 pour une infection pulmonaire aiguë ayant provoqué une décompensation de son insuffisance respiratoire.

A son entrée, la cyanose très importante, la polypnée, l'abondante expectoration purulente et les signes nets d'insuffisance ventriculaire droite témoignent de la gravité de son état que confirme le laboratoire : saturation oxyhémoglobinée à 79 %, pression artérielle de CO₂ de 76 mm. de mercure, polyglobulie (7.200.000 globules rouges). Il est placé d'emblée au Centre de Réanimation Respiratoire où il est traité par saignée, acétazolamide, tonicardiaques, antibiotiques, corticoïdes et oxygénothérapie par appareil type BIRD. L'amélioration progressive permet de faire un bilan respiratoire trois semaines plus tard, lorsque son état est redevenu stable.

La cyanose a beaucoup diminué sans toutefois disparaître complètement ; la dyspnée au repos est discrète et le malade peut circuler autour de son lit ; par contre, la dyspnée d'effort reste importante, apparaissant pour quarante à cinquante mètres de marche ou après la montée d'un étage environ. Aucune crise dyspnéique ne s'est produite depuis son hospitalisation ; l'auscultation pulmonaire est normale, l'augmentation thoracique satisfaisante, la paroi abdominale d'assez bonne qualité. Les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont peu modifiés (hépatomégalie et hépatalgie d'effort).

A l'examen radiologique, on ne note pas d'images parenchymateuses anormales ; le thorax est un peu distendu, les côtes horizontales, la cinétique

diaphragmatique et costale assez bonne.

Le coeur est augmenté de volume avec une hypertrophie ventriculaire droite importante.

L'examen fonctionnel confirmait le déficit respiratoire. Les principaux chiffres obtenus au repos sous air étaient les suivants :

- Ventilation/Minute : 9,120 litres
- Consommation d'O₂/Minute : 270 ml.
- Equivalent respiratoire : 34
- Capacité vitale : 2,880 litres

(soit une diminution de 14 % par rapport aux valeurs théoriques).

- V.E.M.S. : 840 ml.
- V.E.M.S. / C.V. : 29 %
- Ventilation maximale : 34 litres

(soit une diminution de 59 % par rapport aux valeurs théoriques).

- Volume résiduel : 3,160 litres
- (soit 51 % de la capacité pulmonaire totale).

- Epreuve pharmacologique : nette amélioration après aérosol de broncho-dilatateur.

Conclusion (Dr. COBY) :

"Diminution fonctionnelle importante de 50 % environ par emphysème diffus avec réaction positive à l'aleudrine.

"Bonne cinétique thoracique. Effort mal toléré. Ce trouble a pour conséquence une hypoventilation alvéolaire et un retentissement circulatoire."

Par ailleurs, il n'existe pas de signe clinique d'hypothyroïdie ; le cholestérol sanguin total est à 3,35 g. par litre ; le métabolisme de base est élevé de 9 % par rapport à la normale.

Le traitement antithyroïdien est commencé en

Mars 1962 et poursuivi pendant 54 jours. Le 2-méthyl-2-mercapto-imidazol est abandonné au profit du benzyl thio-uracile, pour les raisons que nous avons déjà évoquées. La dose maximale atteint 350 mg. par jour.

RESULTATS

A)- Sur la fonction thyroïdienne.

Le métabolisme de base ne fut pratiquement pas modifié par les antithyroïdiens. La dernière mesure témoigne même d'une augmentation considérable (+ 29%), due sans aucun doute à ce que le malade n'était pas dans un état basal. Son indiscipline nous a d'ailleurs obligé à une surveillance particulière en ce qui concerne la prise des médicaments.

B)- Sur l'état clinique thyroïdien.

Aucun signe clinique de myxoedème ne fut constaté. Il n'y eut pas de modification significative du taux de cholestérol. Notons l'absence d'incident lié au traitement antithyroïdien.

C)- Sur la fonction respiratoire.

La consommation d'oxygène resta très stable, sauf au dernier examen.

La ventilation/minute, la fréquence ventilatoire et le volume courant ont varié sans qu'il soit possible d'établir une relation soit entre eux, soit avec la consommation d'oxygène. L'équivalent respiratoire fut, dans l'ensemble, bas.

D)- Sur l'état clinique respiratoire.

Aucune modification des signes fonctionnels, gêne respiratoire au repos, dyspnée d'effort, ou de la cyanose, ne fut constatée. Une crise dyspnéique paroxystique se produisit sept jours après le début de l'administration de l'antithyroïdien ; elle resta isolée.

Mr. MAR... Georges	Bilan initial	6me jour	20me jour	34me jour	46me jour
Ventilation/minute	8,270 lit.	7,350 lit.	5,760 lit.	7,680 lit.	8,190 lit.
Fréquence	19	21	16	16	21
Volume courant	430 ml.	350 ml.	360 ml.	480 ml.	390 ml.
Consommation O ₂ /minute	250 ml.	240 ml.	240 ml.	260 ml.	300 ml.
Equivalent respiratoire	33	30	24	29	27
Métabolisme basal	+ 9 %	+ 4 %	+ 5 %	+ 7 %	+ 29 %
Benzyl thio-uracile	2-méthyl-2-mercaptoprimidazole 16 mg.		300 mg.	350 mg.	

LA TENTATIVE DE TRAITER L'HYPOXIE CHRONIQUE PAR UNE HYPOTHYROIDIE EST-ELLE VALABLE ?

I.- ANALYSE DES AUTEURS.

Cinquante huit malades atteints d'insuffisance respiratoire chronique grave ont été traités par l'iode radio-actif ; BERCU, le premier, a rapporté dix cas (1), HURST vingt-quatre (21), ELLISON vingt-trois (14), et MORNEX un cas (27). Les patients appartenaient aux deux sexes, mais les hommes étaient en très grande majorité. L'âge allait de 17 à 77 ans. Tous avaient une insuffisance respiratoire grave dont la cause était variable : broncho-pneumopathie chronique le plus souvent, fibrose pulmonaire, tuberculose, silicose, asthme ou dilatations bronchiques. Presque tous avaient des signes de coeur pulmonaire chronique ; certains étaient en insuffisance cardiaque. Le degré de l'insuffisance respiratoire était variable : toujours sévère, il allait parfois jusqu'à l'état subterminal. La tolérance à l'effort était minime et, le plus souvent, ces malades étaient dyspnéiques au repos. Les résultats des explorations fonctionnelles ne furent pas donnés dans tous les cas ; pour ELLISON, la ventilation/minute était de 26,7 litres en moyenne et le volume résiduel atteignait 71 % de la capacité pulmonaire totale. Pour huit de ses malades, HURST donne les chiffres suivants : ventilation maximale / minute 14 à 30 litres, volume résiduel 50 à 80 % de la capacité pulmonaire totale.

Le recours à l'hypothyroïdie ne fut envisagé

qu'après l'échec des moyens thérapeutiques habituels. Elle fut obtenue dans tous les cas par l'iode radio-actif, après étude de la fixation par des doses traçantes. (BERCU a cependant traité trois malades par un antithyroïdien de synthèse avant d'employer l'iode 131). La surveillance fut faite par des dosages répétés de l'iode protéique lié. Dans certains cas, des signes gênants de myxœdème se manifestèrent qui durent être corrigés par de petites doses d'extrait thyroïdien (Quelques cas pour HURST ; 11 cas sur 23 pour ELLISON).

Résultats par auteur

A)- BERCU et MANDELL (1) ont traité dix malades par l'iode 131. Ils ont classé les résultats en "amélioration nette", lorsque la tolérance à l'effort fut augmentée, "amélioration douteuse" lorsque le malade ne nota qu'un mieux subjectif, et "résultat nul". Dans tous les cas, la fonction thyroïdienne était initialement normale.

Amélioration nette	7 cas
Amélioration douteuse	1 cas
Résultat nul	2 cas

Points particuliers :

Dans trois cas, un antithyroïdien de synthèse (Tapazole) fut administré de façon intermittente comme préparation à l'emploi de l'iode radio-actif. Chez deux de ces malades, s'est installée une dyspnée importante peu de temps après son administration ; l'un est mort ; chez l'autre, cette dyspnée a disparu lorsque l'hypothyroïdie fut atteinte.

B)- HURST et LEVINE (22) ont rapporté 28 cas d'insuffisants respiratoires traités par l'iode radio-actif ; 24 ont pu être régulièrement suivis. Les 12 premiers avaient été publiés dans un article précédent (21). Tous les malades étaient atteints d'emphysème pulmonaire grave et huit étaient

en insuffisance cardiaque ; là plupart des traitements habituels avaient été utilisés sans succès notables (broncho-dilatateurs, corticoïdes, gymnastique respiratoire, pneumopéritoine, appareils d'assistance respiratoire). Les résultats furent les suivants :

Résultats excellents	2
Résultats bons	8
Résultats médiocres	9
Résultats nuls	5
(morts pendant le traitement)	

Points particuliers :

Les critères de classement ne sont pas nettement définis. Les auteurs ne précisent pas combien de malades ont dû recevoir de l'extrait thyroïdien. Parmi les résultats jugés bons, deux malades sont morts : l'un s'est suicidé, l'autre est mort sans qu'il soit possible de savoir s'il s'agissait, lui aussi, d'un suicide ou d'un accident. Enfin, cinq malades sont morts de leur insuffisance respiratoire. Les auteurs insistent sur la nécessité de choisir les patients et de traiter les insuffisances respiratoires graves mais cependant pas terminales, comme ce fut parfois le cas.

C)- ELLISON et collaborateurs (14) ont traité 23 malades de 1954 à 1958. Leur compte rendu est le plus complet de ceux auxquels nous nous sommes référés. Tous ces malades avaient une insuffisance respiratoire sévère et on notait parmi eux : deux silicozes graves, trois dilatations bronchiques étendues, quatre asthmes et trois tuberculoses pulmonaires dont une évolutive. Le traitement par l'iode 131 ne fut utilisé qu'après échec des méthodes habituelles. Chez 11 malades, se manifestèrent des signes d'hypothyroïdie gênants qui furent facilement corrigés par l'extrait thyroïdien.

Les résultats furent les suivants :

Excellents	7
Bons	2

Moyens	6
Médiocres ou nuls	8

En dehors de la ventilation/minute et de la consommation d'oxygène, les différentes valeurs de l'examen fonctionnel ne furent pas modifiées. La pression artérielle d'oxygène fut augmentée, passant de 73 à 86 mm. de Hg, tandis que la pression de gaz carbonique baissait de 44 à 35 mm. de Hg (chiffres moyens).

Points particuliers :

Là encore, les critères de classement ne sont pas donnés. Selon le type de malade, les auteurs notent : un bon résultat chez les deux silicotiques, de même que chez trois sur quatre des asthmatiques, avec non seulement diminution de la dyspnée, mais aussi réduction de la fréquence des crises. Dans le cas de la tuberculose active, l'hypothyroïdie n'a pas modifié l'évolution. Un malade cachectique en grande insuffisance respiratoire est décédé pendant le traitement et les auteurs estiment que ce cas constitue une contre-indication. Six autres malades sont morts dans les trois ans et demi qui ont suivi la création de l'hypothyroïdie : quatre des suites de l'insuffisance respiratoire, un d'un cancer, le dernier d'un infarctus du myocarde.

ELLISON et ses collaborateurs insistent sur l'absence de parallélisme étroit entre les signes cliniques et les signes biologiques et la difficulté de prévoir les résultats. Enfin, ils pensent que le rôle du psychisme a été pratiquement nul dans leur étude (utilisation de placebo).

D)- MORNEX et MICHAUD (27) rapportent un seul cas, celui d'un malade atteint de silicose et en grande insuffisance respiratoire, chez qui cette méthode fut utilisée en dernier recours. L'hypothyroïdie fut obtenue par l'iode 131. L'amélioration, déjà sensible après deux mois, était très nette au huitième. La dyspnée au repos avait entièrement disparu et le malade pouvait marcher. Par contre, les valeurs

de l'examen fonctionnel étaient inchangées (sauf la consommation d'oxygène) et les signes d'hypertrophie ventriculaire droite avaient augmenté. Le malade présentait de légers signes d'hypothyroïdie (bouffissure palpébrale et frilosité). Ce cas fut considéré comme un bon résultat.

TABEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS PUBLIÉS

BERCU & MANDELL : 10 malades traités

Amélioration nette 7
 Amélioration douteuse 1
 Résultat nul 2
 Malade décédé 1

HURST & LEVINE : 24 malades traités

Résultat excellent 2
 Résultat bon 8
 Résultat médiocre 9
 Résultat nul 5
 Malades décédés 7

ELLISON & Collaborateurs : 23 malades traités

Résultat excellent 7
 Résultat bon 2
 Résultat moyen 6
 Résultat médiocre ou nul 8
 Malades décédés 6

MORNEX & MICHAUD 1 malade traité

Bon résultat 1

II.- CONCLUSIONS DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.

A)- Nombre de cas analysés.

Les critères de classement des résultats ne sont pas clairement définis par tous les auteurs. Si BERCU ne tient compte que de l'augmentation de la tolérance à l'effort, considérant comme une amélioration douteuse celle où les malades n'accusent qu'un mieux subjectif, HURST répartit ses cas en quatre catégories : excellent, bon, médiocre et nul, en tenant compte de l'augmentation de la tolérance à l'effort, mais aussi de la disparition de l'anxiété et de l'oppression, sans préciser la valeur qu'il attache à ces différents facteurs. De même, ELLISON ne précise pas les limites de ce qu'il appelle résultat excellent, bon, moyen, médiocre ou nul, et en particulier n'explique pas ce qu'il entend par moyen. Ces variations nous obligent à être prudent dans la confrontation des résultats. Nous pensons que la classification de BERCU est la plus simple ; elle évite de multiplier les catégories et sépare nettement les cas favorables de ceux qui sont plus discutables et des échecs. Après élimination des résultats classés nuls, nous avons donc rassemblé sous la rubrique "amélioration nette" les cas "excellents ou bons" des différents auteurs, et sous la rubrique "amélioration douteuse" ceux jugés moyens ou médiocres. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant : (page 57)

Sur les cinquante huit malades traités, quatorze sont décédés dans les trois ou quatre ans qui ont suivi le début de l'hypothyroïdie. Dix sont morts de leur insuffisance respiratoire. Quelle a été la responsabilité du traitement ? BERCU, qui fut le seul à utiliser transitoirement un antithyroïdien de synthèse, a noté, chez deux malades sur trois, une augmentation des symptômes pulmonaires, temporaire chez l'un, mortelle chez l'autre. Cinq malades de HURST sont morts de leur insuffisance respiratoire sans que cet auteur en précise les circonstances, se

	A m é l i o r a t i o n			Nombre total de malades
	Nette	Douteuse	Nulle	
BERCU & MANDELL	7	1	2	10
HURST & LEVINE	10	9	5	24
ELLISON & Coll.	9	6	8	23
MORNEX & MICHAUD	1			1
TOTAL	27 (46,5 %)	16 (27,6 %)	15 (25,8 %)	58

contentant d'insister sur la nécessité de choisir les sujets et d'éviter de traiter ceux dont l'état est subterminal. C'est aussi l'avis d'ELLISON, qui a perdu quatre malades de cette façon et considère les grands insuffisants respiratoires cachectiques comme des contre-indications formelles. Etant donné la gravité des cas et l'utilisation de cette méthode en dernier recours, il est difficile de définir exactement sa part de responsabilité dans ces décès que l'état respiratoire suffisait à expliquer le plus souvent. Il est cependant possible que, chez les sujets particulièrement affaiblis, elle ait pu précipiter l'évolution.

Quatre malades sont morts dans des circonstances variées. L'un s'est suicidé alors que son état respiratoire était pourtant très amélioré. Nous ne connaissons pas les raisons de cet acte, mais on ne peut s'empêcher de penser aux troubles psychiques du myxoedème, dont quelques cas aigus ont été signalés dans des conditions semblables (GONIN (17)). Un deuxième malade est mort sans que l'on puisse affirmer l'accident ou le suicide (HURST). Deux malades traités par ELLISON sont morts de causes autres que l'insuffisance respiratoire : le premier, d'un cancer de la prostate, le second d'un infarctus myocar-

dique, et nous avons suffisamment discuté plus haut les problèmes que posent des cas semblables pour qu'il soit inutile d'y revenir.

B)- Pourcentage global d'amélioration.

Cette étude porte sur un nombre de cas trop faible (cinquante huit) pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives, d'autant qu'elle ne constitue pas une série homogène. Néanmoins, elle permet une première approximation. La proportion d'amélioration nette a été de 46 % (27 cas sur 58). Les deux séries les plus importantes, celle de HURST et celle d'ELLISON, respectivement 24 et 23 cas, donnent des résultats très voisins : amélioration nette 10 et 9 cas, soit 41 % et 39 %. Il semble donc que 40 à 45 % des malades puissent bénéficier de ce traitement. Ce chiffre prend toute sa valeur lorsque l'on sait que cette méthode fut utilisée après l'échec de la plupart des thérapeutiques habituelles.

POURQUOI LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE ? INCONVÉNIENTS - AVANTAGES

La première étape de cette méthode consiste à créer un état d'hypothyroïdie ; nous avons trois moyens pour y parvenir : la thyroïdectomie chirurgicale, les antithyroïdiens de synthèse, l'iode radio-actif. Tous trois ont été déjà largement employés, leurs avantages et inconvénients respectifs bien définis.

Actuellement, l'unanimité semble faite sur l'iode radio-actif, qui offre le maximum d'avantages par la régularité de son action, sa facilité d'utilisation et la rareté des accidents qui lui sont imputables. Si nous sommes revenu aux antithyroïdiens, c'est que notre but était un peu différent de celui des auteurs précédents. Tenant pour acquis les résultats obtenus par cette méthode, résultats suffisamment satisfaisants pour la justifier, nous avons voulu la modifier dans ses modalités pratiques. Si, sur les 58 malades dont les observations furent publiées, 27 furent très améliorés, 16 le furent de façon beaucoup moins nette et 15 ne tirèrent aucun bénéfice de ce traitement mais conservèrent néanmoins leur hypothyroïdie.

Bien qu'assez facile à corriger, il n'en reste pas moins que provoquer un myxoedème chez ces malades lorsqu'il n'est pas compensé par une amélioration respiratoire, ce qui se produit dans au moins un tiers des cas, nous a paru un inconvénient non négligeable, pouvant faire hésiter à utiliser cette méthode, d'autant qu'il n'est pas possible de pré-

voir, soit par l'examen clinique, soit par l'examen fonctionnel, ceux des malades qui seront les bénéficiaires (ELLISON, (14)). C'est en cherchant à éliminer cet inconvénient que nous avons pensé créer d'abord une hypothyroïdie réversible par les antithyroïdiens de synthèse qui nous permettaient, en quelque sorte, de tester la sensibilité du sujet en nous réservant ensuite, en fonction du résultat, d'utiliser ou non l'iode radio-actif pour rendre cet état définitif.

En outre, l'hypothyroïdie transitoire pouvait être utilisée en elle-même isolée, dans certains cas. En effet, bon nombre de ces malades en insuffisance respiratoire sévère sont en équilibre instable que la moindre infection broncho-pulmonaire ou la moindre poussée de bronchorrhée risque de mettre dans un état critique, ce qui explique l'influence très importante des facteurs climatiques et justifie les cures prolongées d'antibiotiques ou de broncho-dilatateurs.

Dans ce même esprit, nous pensons qu'il pourrait être utile de créer transitoirement une hypothyroïdie pour aider le sujet à franchir une période difficile, due à l'aggravation de son état pulmonaire. Dans ce cas, l'hypothyroïdie devait être suffisamment maniable, c'est-à-dire ne pas demander un temps d'installation et de régression trop long.

Il semble que l'effet des antithyroïdiens soit assez rapide : chez l'un de nos malades (Observation N° III), les premiers signes d'hypothyroïdie se sont manifestés moins d'une semaine après le début du traitement et ont suivi de près les variations de la posologie. RAAB (32), après des traitements prolongés par le thio-uracile (plusieurs mois), a constaté une normalisation de la fonction thyroïdienne une à deux semaines après l'arrêt de ce médicament.

Largement surclassés par l'iode radio-actif lorsqu'il s'agit de créer une hypothyroïdie définitive, les antithyroïdiens restent seuls utilisables quand cet état doit être réversible. En dehors du

risquer d'accident dont nous avons déjà parlé, nous nous sommes heurté à deux difficultés plus immédiates, liées à la sensibilité très variable de la thyroïde normale à ces drogues. DI PALMA et MAGOVERN (12) avaient déjà signalé cette résistance habituelle et l'obligation d'employer, dans la plupart des cas, des posologies beaucoup plus élevées que celles utilisées dans une maladie de Basedow, par exemple.

Dans certains cas, les antithyroïdiens restent même sans effet quelle que soit la dose. Personnellement, sur cinq malades, nous n'avons réussi qu'une fois à créer une hypothyroïdie franche. Ce sujet était particulièrement sensible au 2-méthyl-2-mercapto-imidazol : recevant 16 mg par jour, le métabolisme de base était abaissé de 34 % au 11^{me} jour et de 28 % au 23^{me} ; une réduction à 12 mg par jour le ramenait, 15 jours plus tard, à -17 %, et, 22 jours plus tard, il était normal. Nous sommes alors revenu à 16 mg par jour ; le métabolisme de base a de nouveau baissé, atteignant -26 % 27 jours plus tard. Dans ce cas, il semble qu'il existait une dose critique se situant entre 12 et 16 mg, au-dessous de laquelle aucune action n'était constatée, alors qu'au-dessus la sensibilité était très grande : des variations de 4 mg suffisaient, en effet, à faire passer le métabolisme de 0 à -26 %. Quant à la vitesse de ces variations, des examens plus rapprochés auraient été nécessaires pour la préciser ; néanmoins, on peut estimer qu'il fallait une ou deux semaines pour obtenir le plein effet.

Chez les autres patients, nous n'avons pas réussi à créer d'hypothyroïdie ; la posologie était cependant plus forte, augmentée par paliers de dix jours environ. Les doses maximales utilisées ont été de 24 mg de 2-méthyl-2-mercapto-imidazol et de 375 mg de benzyl-thio-uracile par jour, pendant 12 jours consécutifs et après déjà un mois de traitement au moins. Nous pensons que ces doses, qui sont à peine le double de celles utilisées au cours du traitement d'attaque d'une maladie de Basedow, auraient encore pu être augmentées sans risque supplémentaire et nous auraient probablement permis

d'atteindre notre but dans quelques autres cas.

Notons que WAITZKIN (37), dans le traitement de l'angine de poitrine, a employé des doses considérables de propyl-thio-uracile sans inconvénient, pendant plusieurs mois consécutifs, 800 à 3.000 mg, les doses usuelles étant de l'ordre de 200 mg par jour.

Nous n'avons constaté aucun incident majeur lié à la toxicité de l'antithyroïdien. Dans un seul cas, l'observation N° III, le chiffre des globules blancs tomba de 5.200 à 3.600 entre le huitième et le quatorzième jour du traitement, sans qu'il y ait de modification de la formule ; tout se normalisa spontanément quelques jours plus tard. Dans des conditions semblables, avec le méthyl-thiouracile, SNIETHOTA (35) a signalé plusieurs leucopénies initiales transitoires, régressant spontanément.

Quant aux troubles liés directement au "myxoedème", nous n'en avons pas observé. Les seuls signes constatés ont été, chez le malade N° I, une sensation passagère de gonflement cervical et, chez le malade N° III, le seul qui ait eu une hypothyroïdie franche, une légère hypothermie, la température s'étant maintenue entre 36°2 et 36°6 pendant toute la période où le métabolisme fut abaissé de plus de 15 %. La pauvreté de ces signes tient sans doute en partie au fait que nous n'avons vraiment abaissé le métabolisme que dans un seul cas et pendant une période relativement courte, qui n'aurait pas permis aux symptômes de s'extérioriser.

Parmi les modifications biochimiques, c'est celle du cholestérol qui nous intéresse le plus pour sa valeur diagnostique et surtout pour les nombreuses discussions qui lui ont été consacrées, l'hypercholestérolémie étant une des principales objections soulevées contre cette méthode employée en cardiologie. De nombreux auteurs ont insisté sur son danger, dû au risque d'infarctus du myocarde qu'elle aggrave en favorisant l'athérosclérose coronarienne.

Si personne ne nie cette éventualité, l'évaluation de ce risque est très variable : certains pensent qu'il est suffisamment important pour interdire ce type de traitement (FROMENT (15)) ; d'autres le considèrent comme théorique (CHEVALIER (10)) ; d'autres enfin n'ont pas constaté, après plusieurs mois ou plusieurs années, de modifications significatives de la cholestérolémie (GONIN & MORNEX (17-19)). En tant que promoteur de la méthode, BLUMGART (5) s'est attaché à éclaircir ce point et a pu faire huit vérifications nécropsiques chez des sujets de moins de cinquante ans, atteints de cardiopathies rhumatismales, traités par thyroïdectomie et ayant eu, pendant trois à onze ans, un myxoedème avec hypercholestérolémie. Il n'a constaté aucune lésion d'athérosclérose coronarienne ou seulement des lésions très légères. Notons que ces malades prenaient régulièrement de petites doses de thyroxine pour ajuster leur hypothyroïdie. Ce point ne pourrait être tranché que par une étude statistique.

Quoi qu'il en soit, il faut souligner que :

1°)- Cette méthode n'est utilisée en cardiologie que dans des cas très graves, où le pronostic vital est extrêmement sévère et où le risque d'athérosclérose "se situe très au second plan" (GONIN & MORNEX (19)) ;

2°)- Dans l'insuffisance respiratoire chronique grave, le risque de sclérose coronarienne est certainement moins grand que dans le cas précédent, et la justification du traitement tout aussi motivée ;

3°)- Si l'on emploie l'hypothyroïdie transitoirement, pour aider le patient à franchir une période difficile, le risque est extrêmement faible, étant donné les délais nécessaires aux modifications de la cholestérolémie. Nous pensons donc qu'il ne constitue pas une contre-indication, car : ou bien on crée une hypothyroïdie définitive et le risque n'est peut-être pas négligeable, mais la gravité du cas justifie qu'on le prenne, ou bien on crée une hypothyroïdie de quelques mois et il est alors minime.

RESULTATS PERSONNELS

Chez les cinq malades que nous avons traités, nous n'avons pu obtenir que dans un seul cas (Observation N° III) une hypothyroïdie franche ; le métabolisme basal fut, en effet, abaissé jusqu'à 34 %.

Le seul signe clinique du myxoedème observé fut, chez ce malade, une légère hypothermie. Les autres patients n'en présentèrent pas, si ce n'est des petits symptômes difficiles à interpréter, tels que sensation de gonflement cervical ou frilosité. Dans les cinq cas, aucune variation de la cholestérolémie ne fut significative. Aucun incident imputable à l'utilisation des antithyroïdiens ne fut observé, sauf, toujours chez le troisième malade, une leucopénie discrète et transitoire.

Les modifications ventilatoires sont difficiles à interpréter, en dehors de la consommation d'oxygène qui ne fut nettement diminuée que dans l'observation N° III. Par ailleurs, la ventilation minute, le volume courant et la fréquence respiratoire varièrent sans qu'il soit possible d'établir un rapport entre ces valeurs et la consommation d'oxygène ou le traitement antithyroïdien, ceci même chez le malade hypothyroïdien.

L'amélioration des symptômes fonctionnels respiratoires fut nulle dans trois cas sur cinq (Observations N° I, II et V). Un des malades (Observation N° IV) a accusé, au terme du traitement, une très légère amélioration : la tolérance à l'effort étant passée de 20 à 50 mètres de marche et de un demi à un étage d'escalier.

Le dernier malade (Observation N° III) a été franchement amélioré, puisque, après le traitement, il pouvait parcourir normalement 300 mètres au lieu de 100 et monter deux étages au lieu de un demi. D'autre part, la dyspnée n'apparaissait plus, quelle que fût la distance, s'il marchait lentement.

Corrélation entre l'évolution
des symptômes respiratoires
et le traitement antithyroïdien

Dans trois cas, où nous n'avons pu obtenir une hypothyroïdie, il n'y eut pas d'amélioration respiratoire.

Dans un autre cas, il y eut une légère régression des symptômes pulmonaires, bien que le métabolisme basal fût demeuré normal. L'imprécision de nos moyens d'investigation thyroïdiens ne nous permet pas d'éliminer formellement une hypothyroïdie modérée passée inaperçue, bien que cela nous paraisse improbable. D'autres facteurs sont sans doute responsables de cette amélioration, en tout état de cause minime, chez ce malade un peu particulier (dyskinésie trachéo-bronchique).

Dans le seul cas où nous ayons déprimé la fonction thyroïdienne de façon importante, l'amélioration respiratoire fut nette (Observation N° 3) ; la corrélation paraît évidente, d'autant que l'évolution des symptômes respiratoires a grossièrement suivi les variations d'intensité de l'hypothyroïdie.

Au total :

- Dans 4 cas, nous n'avons pu obtenir d'hypothyroïdie ; l'état respiratoire fut inchangé dans 3 cas, très légèrement amélioré dans 1 cas.

- Dans 1 cas, nous avons créé une hypothyroïdie ; la fonction respiratoire fut nettement améliorée.

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V
Dyspnée au repos	Dis- crète	Notable	Dis- crète	Dis- crète	Dis- crète
Tolérance à l'effort	100 m. 1/2 ét.	20 m. 1/2 ét.	100 m. 1/2 ét.	20 m. 1/2 ét.	50 m. 1 étage
Asystolie	0	0	0	0	(+)
Volumé résiduel Cap. pul. totale	49 %	49 %	42 %	49 %	51 %
V.E.M.S./C.V.	42 %	22 %	43 %	27 %	29 %
Vent. Max. Min.	22 l. - 67 %	19 l. - 75 %	36 l. - 63 %	32 l. - 49 %	34 l. - 59 %
Déficit ventila- toire évalué à	- 60 %	- 70 %	- 50 %	- 60 %	- 50 %
Hypothyroïdie	nulle	nulle	franche	nulle	nulle
Amélioration respiratoire	nulle	nulle	nette	très légère	nulle

Comparaison de ces résultats
à ceux déjà publiés

Il est difficile de comparer nos cinq observations aux cinquante huit déjà publiées. Les auteurs cités plus haut ont obtenu 27 bons résultats, soit 46 % environ, pour une hypothyroïdie définitive réalisée chez tous leurs malades. De notre côté, nous n'avons eu qu'un résultat favorable sur cinq cas, mais il intéressait le seul malade rendu hypothyroïdien.

Déductions

A)- Intérêt de ce type de traitement.

27 insuffisants respiratoires sur 58 ont été améliorés par l'hypothyroïdie ; le résultat est d'autant plus intéressant que cette méthode fut employée après échec des traitements classiques. Notre étude nous a montré que les antithyroïdiens de synthèse permettaient d'obtenir des résultats semblables en évitant l'inconvénient de l'iode radio-actif qui, à un myxoedème à tout coup, oppose une amélioration respiratoire notable dans la moitié des cas seulement.

B)- Problèmes pratiques de l'utilisation des antithyroïdiens.

Nous avons éprouvé des difficultés dans la mise en oeuvre des antithyroïdiens ; la posologie est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, mais habituellement élevée, et ne peut être fixée que par tâtonnements. A posteriori, nous pensons que des doses plus fortes que celles employées nous auraient vraisemblablement permis d'obtenir une hypothyroïdie chez plusieurs de nos malades. C'est aussi cette question de posologie qui nous a fait préférer le benzyl-thio-uracile au 2-méthyl-2-mercapto-imidazol, pour éviter l'administration concomitante de doses importantes de phénobarbital. Enfin, le nombre élevé de comprimés à prendre peut être, pour le malade,

un inconvénient négligeable, mais éventuellement facile à corriger.

C)- Hypercholestérolémie.

Nous avons déjà parlé du problème de l'hypercholestérolémie au cours des hypothyroïdies prolongées (donc par l'iode 131). Bien que le risque d'accident soit très discuté et, à notre avis, peu important, on peut concevoir, chez certains malades particulièrement exposés (athéromateux, hypercholestérolémie initiale élevée, antécédents vasculaires), un traitement visant à réduire le taux de cholestérol sanguin ou encore plus directement orienté vers les accidents cardio-vasculaires (anticoagulants, par exemple). Néanmoins, nous pensons que de telles mesures ne s'imposent pas systématiquement.

D)- Chez les sujets rendus hypothyroïdiens et améliorés, faudra-t-il s'en tenir aux antithyroïdiens en permanence ou passer à l'iode 131 ?

Les antithyroïdiens ne se justifient que si le traitement est de courte durée (quelques semaines à quelques mois). Pour les hypothyroïdies définitives, ils présentent des inconvénients importants (prise permanente de comprimés, risque sanguin obligeant à une surveillance fréquente) et seul l'iode radio-actif est indiqué.

En cas de résultat favorable, on peut considérer ce traitement sous deux aspects :

- soit comme appoint thérapeutique permettant de franchir une période difficile, cas fréquent de ces malades chez qui l'aggravation est souvent saisonnière ;

- soit comme épreuve avant l'emploi de l'iode radio-actif, dans les insuffisances respiratoires sévères d'installation progressive.

Ce sont là des cas d'espèce, à juger sur les données respiratoires d'une part, et les résultats obtenus par ce traitement d'autre part.

R E S U M E

L'insuffisance respiratoire chronique grave, maladie dont la fréquence ne cesse de croître, pose des problèmes thérapeutiques difficiles et incomplètement résolus. Il y a quelques années, un traitement par l'hypothyroïdie provoquée a été expérimenté ; il reposait essentiellement sur la diminution des besoins basaux d'oxygène. Sur 58 malades traités de la sorte, 27, soit 45 % environ, ont vu leur état très notablement amélioré. Nous avons repris cette méthode selon des modalités un peu différentes, en substituant à l'iode radio-actif les antithyroïdiens de synthèse pour obtenir un état transitoire d'hypothyroïdie, nous réservant d'employer secondairement l'isotope radio-actif dans les cas où les inconvénients du myxoedème seraient largement compensés par ses avantages sur le plan respiratoire.

Nous avons préféré le Benzyl-thiouracile au Mercapto-imidazol, dont la forme spécialisée contient du phénobarbital qui devenait gênant aux doses où nous devions utiliser l'antithyroïdien. Parmi les inconvénients de ces médicaments, le plus sérieux était le risque d'agranulocytose, accident majeur tant par sa relative fréquence (1 % environ) que par sa gravité. Il nous a obligé à une stricte surveillance de la formule sanguine.

A défaut de dosage d'iode hormonal qu'il nous était techniquement impossible de réaliser, la surveillance de l'activité thyroïdienne fut faite par des mesures répétées du métabolisme basal, moyen imparfait mais qui fut suffisant dans la plupart des cas.

L'état respiratoire des malades fut jugé à la fois sur les symptômes fonctionnels et sur les données de l'examen spiromographique. Les résultats du traitement furent appréciés sur les modifications fonctionnelles, essentiellement dyspnée au repos et tolérance à l'effort.

Nous avons pu traiter et suivre cinq malades assez longtemps pour en tirer quelques conclusions. Ces cinq hommes étaient atteints d'insuffisance respiratoire grave depuis plus de cinq ans et avaient suivi de nombreux traitements sans succès durables ; l'amaigrissement fonctionnel était de 50 à 70 % et leur état parfois très précaire. Ces cinq observations sont rapportées en détail.

Les résultats du traitement antithyroïdien sont à juger sur deux plans différents :

1)- Sur le plan thyroïdien, nous avons éprouvé de grandes difficultés à obtenir une hypothyroïdie et n'y sommes parvenu que dans un cas sur cinq. Cela tient à la sensibilité très variable et la grande résistance habituelle de la thyroïde saine à ces drogues. Nous serions sans doute arrivé à un meilleur résultat en employant des doses plus fortes de Benzyl-thio-uracile.

2)- Sur le plan respiratoire : chez les quatre malades restés normothyroïdiens, trois virent leur état inchangé ; le quatrième accusa une très légère amélioration dont l'interprétation est difficile. Par contre, le seul malade rendu franchement hypothyroïdien eut son état respiratoire notablement amélioré.

Il est difficile de comparer ces cinq cas aux cinquante huit de la littérature appartenant à quatre publications différentes et qui, au total, font état de 27 bons ou très bons résultats.

Parmi les problèmes soulevés par ce nouveau type de traitement, celui de l'hypercholestérolémie due au myxoedème est le plus important et aussi le

plus discuté. Si le risque d'accident cardio-vasculaire existe, aucune étude ne permet encore de l'apprécier avec précision ; mais, au demeurant, il est faible et très au second plan chez ces malades.

Ce travail, confirmant les possibilités d'amélioration respiratoire par l'hypothyroïdie, nous a permis de préciser certains points de la mise en oeuvre des antithyroïdiens, à savoir :

- la difficulté de fixer la posologie, ce qui ne peut être fait que par tâtonnement ;

- lorsque l'on a atteint la dose efficace, l'action relativement rapide, puisque l'hypothyroïdie est obtenue en quinze jours environ ;

- l'action limitée dans le temps, puisque l'activité thyroïdienne redevient normale 10 à 20 jours après l'arrêt du traitement.

L'utilisation de cette méthode peut être envisagée de deux façons, en cas de résultat favorable :

- soit comme test thérapeutique ne faisant que devancer l'emploi de l'iode radio-actif ;

- soit comme traitement autonome d'une poussée saisonnière de l'insuffisance respiratoire pendant quelques semaines ou quelques mois.

Mais le seul intérêt étant le caractère réversible de leur action, le traitement par les antithyroïdiens ne se conçoit que pour une durée limitée.

C O N C L U S I O N S

I - L'hypothyroïdie provoquée est un recours valable, quoique d'efficacité incertaine, dans l'insuffisance respiratoire chronique grave. Cette méthode, qui repose théoriquement sur la diminution de la consommation basale d'oxygène, a déjà été proposée par certains auteurs qui ont utilisé l'iode radio-actif.

II - Nous avons cherché à l'obtenir avec les antithyroïdiens de synthèse plutôt qu'avec l'iode radio-actif pour provoquer un état transitoire, réversible, permettant de tester la sensibilité du malade à ce traitement. L'avantage est, en cas d'échec, de ne pas ajouter à la maladie initiale un myxoedème définitif et inutile ; en cas de bon résultat, il est possible, soit d'utiliser secondairement l'iode radio-actif, soit de s'en tenir aux antithyroïdiens si l'on estime qu'une hypothyroïdie de durée limitée peut être intéressante en soi.

III - Sur cinq cas traités, l'hypothyroïdie ne put être obtenue par ce moyen que dans un cas, faute sans doute de dose suffisante.

IV - Mais les symptômes respiratoires de ce malade furent nettement améliorés.

V - Cette constatation engage à poursuivre ces travaux en améliorant la mise en oeuvre des antithy-

roïdiens et, chez les malades dont l'état respiratoire basal reste grave, à passer éventuellement à l'iode radio-actif en cas de succès.



VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

Et. BERNARD

B I B L I O G R A P H I E

- 1)- BERCU (B.A.) and MANDELL (H.N.)- Radio-active iodine for chronic lung disease.- Journal of clinical invest., 1954, 33, 917.
- 2)- BLOOD (F.R.), ELLIOTT (R.V.), D'AMOUR (F.E.) - The physiology of the rat in extreme anoxia.- Am. J. Physiol., 1946, 146, 319-329.
- 3)- BLOOD (F.R.), GLOVER (R.M.), HENDERSON (J.B.), D'AMOUR (F.E.) - Relationship between hypoxia, oxygen consumption and body temperature.- Am. J. Physiol., 1949, 156, 62-66.
- 4)- BLUMGART and BERLIN - The importance of decreased cardiac work in the relief of angina pectoris by total ablation of the thyroid.- Am. J. Physiol., 1934, 1, 109.
- 5)- BLUMGART (H.L.), FREEDBERG (A.S.), KURLAND (G. S.) - Hypothyroidism produced by I 131 in the treatment of euthyroid patient with angina pectoris or congestive heart failure.- Circulation, 1950, 1, 1105-1141.
- 6)- BLUMGART (H.L.), FREEDBERG (A.S.), KURLAND (G.S.)- Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patient with radio active iodine. Summary of results in treatment of 1070 patients with angina pectoris or congestive failure.- J.A.M.A., 1955, 1, 157.

- 7)- BLUMGART (H.L.), GARGILL (S.L.), GILLIGAN (D.R.) -
Studies on the velocity of blood flow. The
circulation in myxoedema with a comparison
of the velocity of blood flow in myxoedema
and thyrotoxicosis.- J. Clin. Invest., 1930,
IX, 91-106.
- 8)- BURREL (C.D.), RUSSELL (F.T.), DONIACH (D.) -
The low toxicity of carbimazole.- Brit. Med.
J., 1956, 1453.
- 9)- CACHIN (M.), LÉVY (Cl.) - Aspects actuels des
ictères de la chimiothérapie.- Rev. Prat.,
1958, IX, 975-983.
- 10)- CHEVALIER (H.) - Quelle est la valeur des trai-
tements nouveaux de l'angine de poitrine ?-
Presse Méd., 1961, 69, 545-547.
- 11)- CHESNEY (A.N.), CLAWSON (T.A.), WEBSTER (B.) -
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1928, 43, 261.
- 12)- DI PALMA (J.R.), MAGOVERN (J.J.) - Disadvanta-
ges of thiouracil treatment of angina pecto-
ris.- Am. Heart J., 1946, 32, 494.
- 13)- ELLISON (L.T.) and ELLISON (R.G.) - Pulmonary
adaptation to altered thyroid metabolism.-
Am. Rev. Res. Dis., 1961, 84, 179-185.
- 14)- ELLISON (L.T.), SHANNON-GALLAHER (B.), LAMOTTE
(I.F.), HAMILTON (W.F. Jr.), ELLISON (R.G.),
HAMILTON (W.F.) - Clinical and physiological
results following radioactive iodine (I 131)
in the treatment of chronic pulmonary insuf-
ficiency.- Am. Rev. Resp. Dis., 1959, 80,
181-187.
- 15)- FROMENT (R.) - A propos du traitement de l'an-
gor par le Propyl-Thiouracil.- Sem. Hôp.

Paris, 1950, 83.

- 16)- GILLIGAN (D.R.), VOLK (M.C.), DAVIS DAVIS, BLUMGART (H.L.) - Therapeutic effect of total ablation of normal thyroid on congestive heart failure and angina pectoris. Relationship between serum cholesterol value, basal metabolic rate, and clinical aspect of hypothyroidism.- Arch. Int. Med. J., 1934, 54, 746-757.

- 17)- GONIN (A.), BERGER (M.), MORNEX (R.), GRANDMOT-TET (P.), PELLOUX (H.) - Effets thérapeutiques de l'iode radio-actif dans l'insuffisance cardiaque et coronaire.- Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux, 1960, 53, 537-548.

- 18)- GONIN (A.), MORNEX (R.) - Traitement de l'insuffisance cardiaque et coronarienne par l'iode radio-actif.- Rev. Lyon. Méd., 1960, 11, 642-648.

- 19)- GONIN (A.), MORNEX (R.) - Traitement des états angineux sévères par l'iode 131.- Vie Méd., 1961, 42, 87-90.

- 20)- HALL (W.M.), COREY (E.L.) - Anoxia in explosive decompression injury.- Am. J. Physiol., 1950, 160, 361-365.

- 21)- HURST (A.), LEVINE (M.H.) - Radio-active iodine in treatment of pulmonary emphysema.- Rocky Mount. Med. J., 1955, 52, 129-131.

- 22)- HURST (A.), LEVINE (M.H.), RUSSELL-RICH (D.) - Radio-active iodine in the management of patients with severe pulmonary emphysema.- Ann. Allergy, 1955, XIII, 4, 393-397.

- 23)- KOTTKE (E.J.), PHALLEN (J.S.), TAYLOR (C.B.),

VISSCHER (M.B.), EVANS (G.T.) - Effect of hypoxia upon temperature regulation of mice, dogs and men.- Am. J. Physiol., 1948, 153, 10-15.

24)- LIBERMAN (L.L.) - Examen spirographique des malades atteints de troubles de la fonction thyroïdienne.- Problemi Endokrinologii i Gormonoterapii, 1958, IV, 6, 43-47 (Moskva).

25)- LIBERMAN (L.L.) - Influence de l'insuffisance respiratoire sur le métabolisme basal.- Problemi Endokrinologii i Gormonoterapii, 1958, IV, 5, 60-66 (Moskva).

26)- MOORE (F.D.) - Toxic manifestations of thiouracil therapy.- J.A.M.A., 1946, 130, 315.

27)- MORNEX (R.), MICHAUD (J.L.) - Traitement des signes fonctionnels de l'insuffisance respiratoire silicotique par myxoedème provoqué à l'iode radio-actif.- Arch. Mal. Profess., XXII, 1-2, 62-63.

28)- PERRAULT (M.) - Actualités pharmacologiques, 1950, 2, 123.

29)- PERRAULT (M.), KLOTZ (B.) - Les antithyroïdiens de synthèse.- Assises de Médecine, 1957, XV, 6, 311-320.

30)- PHILLIPS (N.E.), SAXON (P.A.), QUINBY (F.H.) - Effect of humidity and temperature on the survival of albinos mice exposed to low atmospheric pressures.- Am. J. Physiol., 1950, 161, 307-311.

31)- QUINBY (F.H.), PHILLIPS (N.E.), CARY (B.B.), MORGAN (R.) - Effect of humidity on the change in body temperature during exposures

to low atmospheric pressures.- Am. J. Physiol., 1950, 161, 312-315.

32)- RAAB (W.) - Thiouracyl treatment of angina pectoris. Rational and results.- J.A.M.A., 1945, 128, 249.

33)- ROGERS (W.N.) - Methyl-thiouracil in angina pectoris.- Brit. Med. J., 1951, 1, 1081.

34)- RUSKIN (H.D.) - Les dérivés du thiouracil dans la prévention de l'arythmie cardiaque paroxystique.- Lancet, 1951, 1, 134.

35)- SNIEHOTTA (H.) - Traitement de l'angine de poitrine dans la sclérose coronarienne par les substances thyrostatiques.- Dtsch. Med. Wschr., 1949, 11.

36)- VAN MIDDLESWORTH (L.) - Metabolism of I 131 in severe anoxic anoxia.- Science, 1949, 110, 120-121.

37)- WAITZKIN (L.) - Traitement de l'angine de poitrine par le propyl-thiouracil.- Am. Intern. Med., 1951, 34, 1107.
